

الشكل رقم (٧). التحول الموائى في المرحلة عند التشخيص من ١٩٨٣-١٩٩٥ عندما انتشر استخدام تحليل مستضد البروستاتا المناوع (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 المناوع PSE. وفي تجارب الفحص المسحي الكبيرة،

وُجد أنه باستخدام اختبار مستضد البروستاتا المنوع (PSA) يتضاعف تقريباً معدل الاكتشاف الممكن باستخدام الفحص الشرجي DRE وحده^(٧١).

هذا ويؤدي الفحص الدوري باستخدام اختبار مستضد البروستاتا المنوع (PSA) والفحص الشرجي "DRE" إلى اكتشاف سرطان البروستاتا أيضاً في مرحلة مبكرة^(٧٢). وفي عام ١٩٨٣، كانت نسبة الثلثين تقريباً من السرطانات المكتشفة سريراً موضعية، بينما كانت ١٩٪ منها منتشرة وقت التشخيص الشكل رقم (٧)^(٧١)، (٧٠). وبحلول عام ١٩٩٥، عندما أصبح استخدام الفحص أكثر انتشاراً، كانت نسبة ٩٠٪ من حالات السرطان موضعية و ٥٪ فقط كانت منتشرة. وفي دراسات الفحص المسحي، كان أكثر من ٩٠٪ من السرطانات محصورة، سريراً، في البروستاتا؛ و ٧٠٪ من هذه المجموعة كانت محصورة مرضياً^(٧٢، ٧٣).

وبناءً على هذه البيانات، فقد وافقت إدارة الأغذية والأدوية في الولايات المتحدة على استخدام اختبار مستضد البروستاتا المنوع (PSA) للفحص المسحي والكشف المبكر عن سرطان البروستاتا. كما أوصت كل من الجمعية الأمريكية للمسالك البولية والجمعية الأمريكية للسرطان بأن الرجال الأصحاء - الذي تزيد أعمارهم عن ٥٠ عاماً والفترة المتوقعة لبقائهم على قيد الحياة تبلغ على الأقل عشر سنوات - يجب أن يتم إبلاغهم بخطر ومنافع الفحص. وإذا وافقوا، يجب عليهم إجراء الفحص الشرجي "DRE" واختبار مستضد البروستاتا المنوع (PSA) سنوياً الجدول رقم (٩)^(٧١)، (٧٢). وهؤلاء الأشخاص الذين لديهم نسبة خطورة عالية متوقعة (مثلاً: الرجال السود والرجال الذين لديهم تاريخ عائلي للمرض)، يجب أن يبدأوا اختبارات منتظمة مبكراً ابتداءً من عمر ٤٥ سنة. وقد وافقت "شبكة مراكز السرطان الوطنية (www.nccn.org)" على هذه السياسات، ولكن رفضتها "مجموعة المهام الوقائية الأمريكية"^(٧٤).

الجدول رقم (٩). الإجراءات المتبعة لتقصي السرطان من كبريات منظمات أمريكا الشمالية.

المنظمة	الإجراء
الجمعية الأمريكية للسرطان شبكة المراكز الوطنية للسرطان* الجمعية الأمريكية للمسالك البولية	ينصح بإجراء الفحص الشرجي (DRE) ومستضد البروستاتا المنواع (PSA) سنوياً ابتداءً من عمر ٥٠ سنة بالنسبة للرجال الذين تبلغ فترة حياتهم المتوقعة عشر سنوات على الأقل، والرجال الأصغر سناً الذين ينتمون لمجموعات ذات نسبة خطورة عالية للإصابة بالمرض، مثل الرجال الذين لديهم عوامل مهيمنة قوية في الأسرة (مثلاً ٢ أو أكثر من أقارب الدرجة الأولى مصابين بالمرض)، أو الرجال السود الذين قد يلزم فحصهم في سن أصغر (مثلاً ٤٥ سنة).
كلية الأطباء الأمريكيين ^(٣٧) أكاديمية أطباء الأسرة مجموعة المهام الكندية للخدمات الوقائية	الأدلة غير كافية لتبرير استخدام /أو عدم استخدام DRE، مستضد البروستاتا المنواع (PSA)، التصوير بالموجات فوق الصوتية عبر المستقيم، TRUS. وهذه الفحوصات لا يوصى بها للتقصي الروتيني.
مجموعة المهام الأمريكية للخدمات الوقائية ^(٣٨)	لا يوجد دليل حالي يدعم اختبار مستضد البروستاتا المنواع (PSA) سنوياً والفحص الشرجي DRE للرجال الذين تظهر عليهم أعراض السرطان وتزيد أعمارهم عن ٥٠ سنة؛ ولكن ذلك لا يعني عدم إجراء تلك الفحوصات للرجال الذين لديهم أعراض يمكن أن تكون أعراض إصابة بسرطان البروستاتا

DRE : الفحص الشرجي، PSA : مستضد البروستاتا المنواع، TRUS : الأشعة بالموجات فوق الصوتية عبر المستقيم.

التشخيص Diagnosis

العلامات والأعراض

من أكثر الأعراض شيوعاً والتي لها علاقة بأمراض البروستاتا لدى الرجال
الذين تزيد أعمارهم عن ٥٠ سنة انسداد قناة المثانة (مثلاً: تأخر نزول البول، التبول
الليلي، تفرغ غير كامل للمثانة، ضعف تيار البول). إن أعراض انسداد مجرى البول

السفلي هذه، التي تسمى بصورة عامة البروستاتاية، يسببها السرطان بنسبة أقل مما يسببها الورم الحميد في البروستاتا. ومع ذلك، فإن حدوثها يجب أن يستدعي إجراء تقييم يشمل على الأقل اختبارات الفحص الشرجي DRE ومستضد البروستاتا المنوع (PSA) الجدول رقم (١٠). وإذا اكتشف السرطان، فإن وجود الانسداد يكون بمثابة إنذار سيء بمسار المرض^(٧٩). والأعراض التي لها دلالة أكبر على وجود سرطان البروستاتا هي ألم في المنطقة العجانية، وحدث ضعف جنسي فجائي، وتزول دم في البول. هذا، ويندر في هذه الأيام اكتشاف سرطان البروستاتا لدى الرجال بسبب أعراض المرض الانتقالي، وخاصة ألم العظام، وفقر الدم الناتج عن إصابة نخاع العظام، والإعياء.

ويتنشر سرطان البروستاتا عادة إلى الغدد اللمفاوية الحوضية والهيكل العظمي المحوري. وتعد ظاهرة انتشار سرطان البروستاتا إلى العظام، مع تطور سرطان انتقالي في العظم يشمل بشكل رئيس الحوض والعمود الفقري، ظاهرة مدهشة ولكنها غير مفهومة. والانتشار إلى الأنسجة الطرية والأحشاء الداخلية أقل شيوعاً، ولكن محتمل حدوثه تحديداً في حالة سرطانات البروستاتا الغدية العصبية أو السرطان الصغيرة الخلايا للبروستاتا^(٨٠). وأحياناً يصاب الرجال بسرطان انتقالي مجهول المصدر لا يُعرف موضعه الأصلي. ويتم الكشف عن مصدر هذا السرطان من خلال الاختبار المناعي الكيميائي النسيجي لمستضد البروستاتا المنوع (PSA) أو الفوسفاتاز الحمضي.

الجدول رقم (١٠). اختبارات التقصي والاكتشاف المبكر لسرطان البروستاتا من إرشادات شبكة السرطان الوطنية الشاملة.

نوع التشخيص	ملاحظات
الفحص الشرجي (DRE) ^(٧٨)	يجب أن يقوم الرجال الذين تبلغ أعمارهم ٥٠ عاماً وما فوق بإجراء الفحص الشرجي (DRE) سنوياً. والرجال الذين لديهم نسبة خطيرة عالية للإصابة بالمرض (يمن فيهم الرجال السود والرجال الذين لديهم تاريخ أسري للإصابة بالمرض) يجب أن يبدأوا بإجراء تلك الفحوصات ابتداءً من عمر ٤٥ سنة.
مستضد البروستاتا المنوع (PSA) ^(٧٩)	يجب إجراء اختبار مستوى مستضد البروستاتا المنوع (PSA) سنوياً بالنسبة للرجال الذين تزيد أعمارهم عن ٤٩ سنة وللرجال الذين تزيد أعمارهم عن ٤٤ سنة ولديهم نسبة خطيرة عالية للإصابة.
كثافة ^(٨٠) مستضد البروستاتا المنوع (PSA)	قد تساعد نسبة مستضد البروستاتا المنوع (PSA) إلى حجم الغدة (نانو جرام/مل/سم مكعب) في تمييز التضخم بسبب السرطان؛ ويتطلب تحديد كثافة مستضد البروستاتا المنوع (PSA) إجراء أشعة بالموجات فوق الصوتية أو تصوير إشعاعي للبروستاتا، وتعد المعدلات التي تزيد عن ٠,١٠ ارتفاعات غير طبيعية.
سرعة ^(٨١) مستضد البروستاتا المنوع (PSA)	يكون معدل التغير في مستوى مستضد البروستاتا المنوع (PSA) أعلى بدرجة ملحوظة لدى الرجال المصابين بالسرطان (<٠,٧٥ نانو جرام/مل/سنة)، حتى لو كان مستوى مستضد البروستاتا المنوع (PSA) ضمن الحدود الطبيعية.
مستضد البروستاتا المنوع ^(٨٢)	عادة ما يزيد مستوى مستضد البروستاتا المنوع (PSA) مع تقدم العمر، أساساً بسبب وجود تضخم بروستاتا حميد (BPH)، وتكون الحدود العليا الطبيعية للرجال البيض ٢,٥ نانو جرام/مل لفئة الأعمار بين ٤٠-٤٩ سنة، ٣,٥ لفئة الأعمار بين ٥٠-٥٩ سنة، و٤,٥ لفئة الأعمار بين ٦٠-٦٩ سنة، و٦,٥ لفئة الأعمار بين ٧٠-٧٩ سنة.
نسبة ^(٨٣) مستضد البروستاتا المنوع (PSA) الحر ^(٨٤)	يكون معظم مستضد البروستاتا المنوع (PSA) الموجود في الدورة الدموية متحداً مع إنزيم بروتين ميثيل ACT إنزيم ألفا-١ أنتيكتيموترينسين في البروستاتا. ويمكن أن تؤدي نسبة مستضد البروستاتا المنوع (PSA) الحر (غير مركب) إلى مستضد البروستاتا المنوع (PSA) الكلي إلى تمييز المرضى المصابين بالسرطان عن المصابين بنمو حميد في البروستاتا (BPH). وفي حالة الرجال الذين لديهم مستويات مستضد البروستاتا المنوع (PSA) من ٤ إلى ١٠ نانو جرامات/مل، تكون إصابتهم بالسرطان أكثر احتمالاً عندما تكون نسبة مستضد البروستاتا المنوع (PSA) الحر إلى مستضد البروستاتا المنوع (PSA) الكلي أقل من ٢٥٪.
التصوير بالموجات فوق الصوتية عبر المستقيم (TRUS) ^(٨٥)	يتم استعماله عندما تكون نتائج الفحص الشرجي (DRE)، أو مستضد البروستاتا المنوع (PSA)، أو كلاهما غير طبيعية. ويزودنا التصوير بمعلومات عن حجم البروستاتا، والمناطق المشتبه بوجود الورم الخبيث بها، ويساعد في الحصول على خزعات منهجية وموجهة.

مستضد البروستاتا المناوع (PSA)

في سنة ١٩٧٩م، قام وانج وزملاؤه^(٨١) لأول مرة باستخلاص مستضد البروستاتا المناوع (PSA) بصورة نقية من أنسجة البروستاتا؛ وهو بروتين مكون من ٢٨ سلسلة من عائلة جينات كاليكيرين البشرية الموجودة في الكروموزوم ١٩ كيو ١٣، وهي من مجموعة أنزيم سيرين بروتيز. ويتواجد مستضد البروستاتا المناوع (PSA) بكثرة في السائل المنوي، ويوجد بتركيزات تصل إلى ٣.٠ ملغم/مل، وهو تركيز يبلغ مليون مرة ضعف تركيزه في مصل الدم^{٨٢}. ويستهدف النشاط الإنزيمي لمستضد البروستاتا المناوع البروتينات المكونة للمادة الجلاتينية التي توجد في السائل المنوي المقذوف، محدثاً عملية إسالة ومطلقاً الحيوانات المنوية المتحركة.

يتم تصنيع مستضد البروستاتا المناوع (PSA) في النسيج الظهاري المبطن للغنبيات والغنبيات الغددية ويفرز إلى داخل تجاويفها. وتنتج أنسجة البروستاتا الطبيعية (وتضخم البروستاتا الحميد BPH) كميات من مستضد البروستاتا المناوع (PSA) لكل جرام أكثر مما ينتجه النسيج السرطاني. كما ينتج السرطان سيء التمايز كميات مستضد البروستاتا المناوع (PSA) لكل جرام أقل مما ينتجه السرطان جيد التمايز^(٨٣). وفي الحالات المرضية، يصل مستضد البروستاتا المناوع (PSA) إلى مصل الدم من خلال الغشاء القاعدي الظاهري المبطن للغنبيات والغنبيات، ماراً إلى الشعريات الدموية والأوعية اللمفاوية. ويمكن أن تؤدي كل من العدوى، والالتهابات، واحتباس البول الحاد، والضغط على البروستاتا (الفحص الخلوي، وأخذ خزعة بالإبرة، واستئصال للبروستاتا عبر قناة البول) إلى ارتفاع كبير في مستوى مستضد البروستاتا المناوع في مصل الدم. ولكن الفحص الشرجي البسيط للبروستاتا (DRE) لا يغير مستويات مستضد البروستاتا المناوع (PSA).

فترة نصف حياة مستضد البروستاتا المنوع (PSA) في مصل الدم هي $2,2 \pm$ يوم^(٨٤) بعد عملية الاستئصال الجذري للبروستاتا. لذلك قد يستغرق تركيز مستضد البروستاتا المنوع (PSA) في مصل الدم ستة أسابيع للعودة إلى قيمة القرارة أو نظير السميت بعد أخذ الخزعة أو بعد أي إجراء أدواني آخر.

ويمكن اكتشاف مستضد البروستاتا المنوع (PSA) في الغدد التي حول مجرى البول في الإناث والذكور، وكذلك في الغدد الشرجية، والغدد العرقية، وغدد سرطان الثدي، وسرطانات الغدد اللعابية، وفي حليب الثدي البشري^(٨٥).

وترتفع مستويات مستضد البروستاتا المنوع عند إصابة البروستاتا بأمراض حميدة (مثل التهاب البروستاتا والورم الحميد) وكذلك في السرطان ولكن ارتفاع مستويات مستضد البروستاتا المنوع (أكثر من عشرة نانو جرامات/مل) يدل على وجود سرطان بدرجة أكبر منها في حالات الأمراض الحميدة الجدول رقم (١١). ويعتبر النطاق الطبيعي لمستضد البروستاتا المنوع (PSA) أقل من ٤,٠ نانو جرام/مل. وإذا كان مستوى مستضد البروستاتا المنوع (PSA) يتراوح بين ٤ و ١٠ نانو جرام/مل، فإن الخزعات المأخوذة تحت توجيه الموجات فوق الصوتية ستكشف عن ٢٥٪ من حالات السرطان لدى الرجال، من بينها ٧٥٪ مقتصر انتشارها مرضياً (باثولوجياً) على غدة البروستاتا^(٧١، ٧٢، ٨٦). وإذا كان مستوى مستضد البروستاتا المنوع (PSA) أكثر من عشرة نانو جرامات/مل، فإن ٦٠٪ من الرجال مصابون بالسرطان، ولكن ما بين ٤٠٪ إلى ٥٠٪ فقط من هذه السرطانات ستكون محصورة^(٧٢، ٧٣، ٨٦، ٨٧).

ومع أن الحد الأعلى الطبيعي لمستويات مستضد البروستاتا المنوع (PSA) يكون عادة أربعة نانو جرامات/مل، إلا أن كاتالونا وزملاءه^(٨٩) وجدوا أن ١٧٪ من الرجال الذين كان الفحص الشرجي لهم طبيعياً ونسبة مستضد البروستاتا المنوع (PSA) في

بلازما الدم لديهم ٢.٥ نانو جرام/مل إلى أربعة نانو جرامات/مل مصابون بالسرطان. والرجال الذين لديهم مستوى مستضد البروستاتا المنوع (PSA) من ٢ إلى ثلاثة نانو جرامات/مل من المحتمل تشخيص السرطان عندهم بنسبة تزيد ٥.٥ أضعاف خلال خمس سنوات مقارنة مع الرجال الذين لديهم مستويات مستضد البروستاتا المنوع (PSA) أقل من ١ نانو جرام/مل^(٨٩). لذلك، يجب اعتبار مستويات مستضد البروستاتا المنوع (PSA) بمثابة متوالية؛ كلما ارتفع مستوى مستضد البروستاتا المنوع (PSA) كلما زادت نسبة الخطورة.

الجدول رقم (١١). قيم التنبؤ الإيجابية للسرطان الذي ثبت اكتشافه عن طريق أخذ خزعة بالإبرة حسب نتائج الفحص الشرجي (DRE)، ومستوى انتزيع البروستاتا الانتقائي في مصل الدم، ومستضد البروستاتا المنوع (PSA)، منفردين ومجموعين.

قيمة التوقع الإيجابي (%)	فحص مستضد البروستاتا المنوع (PSA) (نانو جرام/مل)	الفحص الشرجي (DRE)
٢١,٤	٨ مستوى	غير طبيعي
٣١,٥	غير طبيعي (≥ ٤)	غير طبيعي
١٠,١	طبيعي (> ٤)	غير طبيعي
٢٤,٤	غير طبيعي (> ٤)	طبيعي
٢٠,٩	٤-١٠	طبيعي
٤١,٨	$١٠ <$	
٤٠,٨	٤-١٠	غير طبيعي
٦٩,١	$١٠ <$	

إن إجراء فحوصات المسح المتتابع باستخدام اختبارات مستضد البروستاتا المنوع (PSA) و الفحص الشرجي DRE سيكشف عن وجود السرطان بنسبة ٤٪ إلى ٥٪ تقريباً بين الرجال الجدول رقم (١٢) ^(٧٣)، ^(٨٦)، ^(٩٢,٩٠)، وستكون ٨١٪ من تلك السرطان موضعياً من الناحية السريرية (cT1-2)، وستكون ٦٧٪ من تلك السرطانات محصورة مرضياً

(باثولوجياً) إذا تمت معالجتها بالجراحة الجدول رقم (١٣)، (٧٢)، (٧٣)، (٩٣). لذلك تم وصف اختبار مستضد البروستاتا المنوع (PSA) بأنه صاحب أعلى مصداقية من أي مؤشر في علم الأورام^(٩٤). والنسبة المئوية للسرطانات المحصورة في البروستاتا والتي تم اكتشافها عن طريق الفحوصات المسحية المتتالية، وهي ٦٧٪، كانت أعلى بكثير من تلك النسبة في مجموعة الاستئصال الجذري للبروستاتا ٤٨٪^(٩٣).

الجدول رقم (١٢). المعدل الحقيقي والمقدر لسرطانات البروستاتا المكتشفة في تجارب تقصي مختلفة.

المصدر	العدد	متوسط نطاق الأعمار	الاختبارات الأولية	معدل الخزعات	السرطانات المكتشفة	المعدل التقديري للمكتشف (عدد)
برادر وزملاؤه ^(٩٥)	١٢٤٩	٦٦,٨ (٥٠-٧٥)	مستضد البروستاتا المنوع (PSA)	١٠٥ (٨)	٣٢ (٦,٦)	٥٧ (٤,٦)
ميتلين وزملاؤه ^(٩٦)	١٨٩٩	٦٢,٥ (٥٥-٧٠)	DRE، التصوير بالموجات فوق الصوتية عبر المستقيم TRUS	٣٢٥ (١٦,٥) [*]	٧٣ (٣,٧) [*]	١٠٦ (٥,٤)
كاتارونا وزملاؤه ^(٩٧)	٦٦٣٠	٦٢,٨ (٥٠-٩٦)	DRE، مستضد البروستاتا المنوع (PSA)	١١٦٧ (١٨)	٢٦٤ (٤)	٣٨٨ (٥,٨)
ريشبرجرين وزملاؤه ^(٩٨)	٩٧٧٦	٦٣,٤ (٥٥-٧٦)	DRE، التصوير بالموجات فوق الصوتية عبر المستقيم TRUS	٢٢٦٠ (٢٣)	١٧٤ (٤,٨)	٤٩٧ (٥,١)
المجموع الكلي	١٩٥٥٤			٤٠٧٥ (٢٠,٨)	٨٧٦ (٤,٥)	١٠٤٨ (٥,٣)

مستضد البروستاتا المنوع (PSA) : مستضد البروستاتا المنوع ، DRE : الفحص الشرجي ، التصوير بالموجات فوق الصوتية عبر المستقيم TRUS : تصوير بالموجات فوق الصوتية عبر المستقيم

^{*} أول سنة

^{*} ثاني سنة

الجدول رقم (١٣). خواص سرطان البروستاتا التي اكتشفت في تجارب تفصي سريرية حديثة .

المصدر	السرطان المكتشف (عدد)	غير قابل للرجس (عدد)	موضعي سريريًا (عدد)	عدد	محصور	حواف	انتشار في	عدد
	(عدد)	(عدد)	(عدد)		في العضو	الجراحى	الموصلات	
					(%)	إيجابية (%)	النوية (%)	إيجابية (%)
براور وزملاؤه ^(١١)	٣٢	٨	٣٠	١٦	٥٦	٣١	٦,٥	٦,٥
		(%٢٥)	(%٩٤)					
ميتلين وزملاؤه ^(١٢)	١٠٦	٨٥	١٥٠	١٠٠	٦٤	٢٣	٧	٠
		(%٥٥)	(%٩٦)					
كاتالونسا وزملاؤه ^(١٣)	٢٦٤	١١٨	١٦٢	١٦٠	٧١	٢٩	١٣	٤
		(%٣٠)	(%٦١)					
ريشبيرجين وزملاؤه ^(١٤)	٤٧٤	٢٠٩	٣٥٨	١٧٢	٦٦	٢٧	٤	١
		(%٤٤)	(%٧٧,٨)*					
المجموع	٨٧٦	٤٢٠	٧٠٠	٤٤٨	٦٧	٢٧	٨	٢
		(%٤٨)	(%٨١,٣)					

* ٤٥٩ مريضاً من بين ٤٧٤ مريضاً لديهم بيانات متوفرة للعلاج.

وحيث إن اختبار مستضد البروستاتا المنوع (PSA) خاص بالعضو (أي غدة البروستاتا) وليس بالسرطان، فإن هناك مقداراً كبيراً من التداخل بين المرضى المصابين بسرطان البروستاتا والمصابين بحالات أخرى حميدة مثل (تضخم البروستاتا الحميد (BPH)، والتهابات البروستاتا). ومع أن مستويات مستضد البروستاتا المنوع تكون في حالة تضخم البروستاتا الحميد أعلى بمقدار عشرة أضعاف منها في حالة السرطان (وذلك بسبب تأثيره الذي يؤدي إلى تمزق الحواجز الطبيعية في الأنسجة)، إلا أن السرطان مسؤول عن وجود مستضد البروستاتا المنوع (PSA) في الدورة الدموية بمقدار عشرة أضعاف مستواه في الحالات العادية^(٨٤).

ومن المعتقد أن كل ١ غم من السرطان يرفع مستوى مستضد البروستاتا المنوع (PSA) بمقدار ثلاثة نانو جرامات/مل، بينما يرفعه كل جرام من تضخم البروستاتا

الحميد "BPH" بمقدار ٠,٣ نانو جرامات/مل فقط. ونسبة حساسية الكشف عن السرطان بواسطة مستوى مستضد البروستاتا المنوع (PSA) لقيمة أعلى من أربعة نانو جرامات/مل تبلغ ٨٠٪ تقريباً. لذلك، يكون مستوى مستضد البروستاتا المنوع (PSA) لدى ٢٠٪ من الرجال الذين يعالجون من السرطان أقل من أربعة نانو جرامات/مل^{(٧١)،(٧٢)،(٧٣)،(٧٤)}. وتبلغ نسبة النوعية (المنوعة) ١٥٪ - ٢٠٪ (أي أن: ١ من كل ٥ أو ٦ رجال غير مصابين بالسرطان لديهم ارتفاع في مستوى مستضد البروستاتا المنوع (PSA)). وتشمل محاولات تحسين أداء ونتائج اختبار مستضد البروستاتا المنوع (PSA) في اكتشاف السرطان ما يلي: (١) التنوع العمري^(٧٥)، (٢) كثافة مستضد البروستاتا المنوع (PSAD)^(٧٦)، (٣) سرعة مستضد البروستاتا المنوع (PSA)^(٧٧)، (٤) الانخفاض في الحد الأدنى للقيم الطبيعية الجدول رقم (١٠)^(٧٨).

التنوع العمري لمستضد البروستاتا المنوع (PSA)

تزداد مستويات مستضد البروستاتا المنوع (PSA) مع تقدم العمر عند الرجال الذين لا يعانون من الإصابة بسرطان البروستاتا. وذلك لأن حجم البروستاتا يزداد مع تقدم العمر وبسبب تضخم البروستاتا الحميد (BPH). ويجب تعديل الحد الأعلى الطبيعي بالنسبة للعمر بحيث يكون أقل من ٢,٥ نانو جرامات/مل بالنسبة للرجال الذين تتراوح أعمارهم من ٤٠ إلى ٤٩ سنة، وأقل من ٣,٥ نانو جرامات/مل بالنسبة للرجال الذين تتراوح أعمارهم بين ٥٠ إلى ٥٩ سنة، وأقل من ٤,٥ نانو جرامات/مل بالنسبة للرجال الذين تتراوح أعمارهم بين ٦٠ إلى ٦٩ سنة، وأقل من ٦,٥ نانو جرامات/مل بالنسبة للرجال الذين تتراوح أعمارهم بين ٧٠ إلى ٧٩ سنة^(٧٩). وقد تم اختبار الارتفاع بالتنوع العمري لمستضد البروستاتا المنوع (PSA) في تجارب الفحص

المسحي بسبب فقدان حساسية اختبار مستضد البروستاتا المناوع للزيادات الصغيرة في نوعيته لدى الرجال الأكبر سنًا^(٩٧).

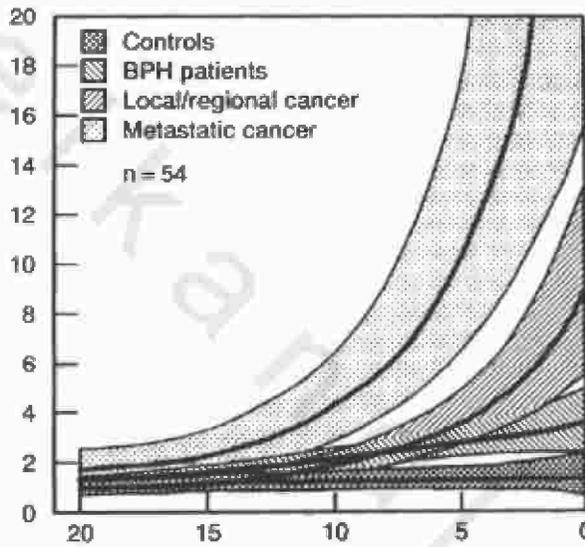
كثافة مستضد البروستاتا المناوع (PSAD)

حيث إنه يتم إنتاج مستضد البروستاتا المناوع (PSA) بواسطة نسيج البروستاتا الظهاري الطبيعي، فإن مستوياته في مصل الدم تتناسب مع حجم غدة البروستاتا. ويُعبّر عن نسبة مستضد البروستاتا المناوع (PSA) إلى حجم الغدة بمصطلح (كثافة مستضد البروستاتا المناوع (PSA)D) ويقاس بوحدات النانو جرام لكل مللتر لكل سنتيمتر مكعب من نسيج البروستاتا^{٩٥}. وحيث إن مستضد البروستاتا المناوع (PSA) ينطلق في بلازما الدم بسبب السرطان (ثلاثة نانو جرامات/جم) أكثر منه بسبب ورم البروستاتا الحميد BPH (٣،٠ نانو جرام/جم)^(٩٤)، فإن كثافة مستضد البروستاتا المناوع (PSA)D سوف تساعد في التمييز بين السرطان وبين ورم البروستاتا الحميد "BPH". ولكن نتائج التجارب السريرية كانت متفاوتة^{(٩٧)، (٩٨)}، وتم استبدال كثافة مستضد البروستاتا المناوع (PSAD) على نطاق واسع بنسبة مستضد البروستاتا المناوع (PSA) الحر إلى مستضد البروستاتا المناوع (PSA) الكلي لأغراض التشخيص. ومع هذا فإن مستضد البروستاتا المناوع قد يكون له قيم كعامل تشخيص تطورات المرض للمرض.

سرعة تزايد مستضد البروستاتا المناوع (PSA)

نظراً لأن سرطان البروستاتا ينمو أسرع من ورم البروستاتا الحميد "BPH" فإن مستويات مستضد البروستاتا المناوع (PSA) لدى الرجال المصابين بالسرطان ترتفع بسرعة أكثر منها عند الرجال غير المصابين بالسرطان، حتى لو كانت ضمن نطاق القيم الطبيعية. وفي الحقيقة هناك اختلافات مهمة في المعدل السنوي للتغير في مستويات

مستضد البروستاتا المنوع (PSA) (نانو جرام/مل/سنة) بين الرجال غير المصابين بمرض بروتاتاي (٠,٠٣ نانو جرام/مل/سنة)، ورجال لديهم تضخم حميد في البروستاتا "BPH" (٠,١٢ نانو جرام/مل/سنة)، ورجال لديهم سرطان البروستاتا (٠,٥٥ نانو جرام/مل/سنة، الشكل رقم (٨)^(١٦).



الشكل رقم (٨). تغيرات طولية زمنية في مستوى مستضد البروستاتا المنوع (PSA) لدى أفراد مصابين بنمو حميد في البروستاتا (BPH) استخدموا كميات ضابطة، ورجال مصابين بسرطان بروستاتا موضعي أو ناحي أو انقالي. المنحنيات المتوسطة (فترة الثقة +٩٥٪) لمستويات مستضد البروستاتا المنوع (PSA) مقابل السنوات قبل التشخيص، وذلك لدى ثلاث مجموعات تشخيصية تم فيها تقدير نموذج النتائج المختلطة بافتراض أن العمر كان عند التشخيص ٧٥ عاماً.

إذا أجريت على الأقل ثلاثة قياسات في مدة ١٨ شهراً أو أكثر، فإن أي تغير في مستوى مستضد البروستاتا المنوع (PSA) بأكثر من ٠,٧٥ نانو جرام/مل/سنة يعادل قيمة مستضد البروستاتا المنوع (PSA) تزيد عن أربعة نانو جرامات/مل من حيث التفريق بين الرجال المصابين أو غير المصابين بسرطان البروستاتا^(١٦).

إن الاختلافات البيولوجية في مستويات مستضد البروستاتا المنوع (PSA) التي تحدث بمرور الزمن تؤثر على النتائج المحسوبة وتعمق دقتها. ومع ذلك، قد تشير التغيرات في مستوى مستضد البروستاتا المنوع (PSA) التي تظل ضمن النطاق الطبيعي إلى الحاجة للمزيد من التقييم المكثف وإجراء فحص خزعة من البروستاتا.

	f-PSA	PSA-ACT	PSA-MG
Complexed	--	α_1 -Antichymotrypsin	α_2
Size (kDa):	33	160	780
Immunoreactive	Yes	Yes	No
Pictorial:			
Proportions:	5-50 %	50-95 %	?
Refer to as:	Free PSA	Complexed PSA	Occult PSA
Total Immunoreactive PSA			

الشكل رقم (٩). يتكون مستضد البروستاتا المنوع (PSA) الكلي النشط مناعياً، الموجود في الدورة الدموية، من مستضد البروستاتا المنوع (PSA) الحر ومستضد البروستاتا المنوع (PSA) المتحد، ولكن لا يتضمن مستضد البروستاتا المنوع (PSA) المتحد بألفا-٢ ماكروجلوبولين.

نسبة مستضد البروستاتا المنوع (PSA) الحر إلى مستضد البروستاتا المنوع

(PSA) الكلي

يتواجد مستضد البروستاتا المنوع (PSA) في مصصل الدم بعدة أشكال الشكل رقم (٩)^(٤٢). ومعظم (٦٥٪ - ٩٠٪) مستضد البروستاتا المنوع (PSA) الدائر في الدورة الدموية والذي يمكن قياسه يكون مركباً متحد التكافؤ مع أنزيم تسيط البروتياز ألفا-مضاد كيموتريسين الذي يغطي منطقة محددة عند قوس كاليكيرين، ويتيح إجراء

مقياسات مناعية لمستضد البروستاتا المناوع (PSA) الحر (مستضد البروستاتا المناوع القابل للقياس ١٠٪ - ٣٥٪). ويبدو أن مستضد البروستاتا المناوع (PSA) المتواجد في نسيج نمو البروستاتا الحميد يكون بنسبة أعلى في شكل غير نشط (مقيد) لا يتفاعل مع أنزيم ألفا-مضاد كيموتربسين. ونتيجة لذلك، تكون نسبة مستضد البروستاتا المناوع (PSA) الحر المتواجدة في مصلى الدم أعلى لدى الرجال المصابين بنمو البروستاتا الحميد مما هي لدى الرجال ذوي البروستاتا الطبيعية أو المصابين بسرطان البروستاتا، ويمكن استخدام ذلك للفرقة بين السرطان ونمو البروستاتا الحميد^(٨٢).

وإذا كان مستوى مستضد البروستاتا المناوع (PSA) يتراوح بين أربعة إلى عشرة نانو جرامات، فإن نسبة ٢٥٪ من الرجال سيصابون بالسرطان (الجدول رقم ١٤)^(٨٣). وكلما ارتفعت النسبة المئوية لمستوى مستضد البروستاتا المناوع (PSA) الحر، كلما انخفضت نسبة الإصابة بسرطان البروستاتا. ولكن نسبة مستضد البروستاتا المناوع (PSA) الحر المنخفضة ليس لها إلا أهمية قليلة في تحديد مسار المرض عندما تؤخذ في الاعتبار مستويات مستضد البروستاتا المناوع (PSA) المطلقة، والمرحلة السريرية، ودرجة الورم عند تحليل الخزعة الخزعة^(٨٤).

التصوير بالموجات فوق الصوتية عبر المستقيم TRUS

نظراً لأن التصوير بالموجات فوق الصوتية عبر المستقيم TRUS يعد فحصاً موضوعياً يتطلب تدريبات خاصة وباهظ التكلفة نسبياً مقارنة مع الفحص الشرجي "DRE" واختبار مستضد البروستاتا المناوع (PSA)، لذلك لم يتم تأييد استخدامه كفحص روتيني يعتمد على ذات الفاحص لتقييم سرطان البروستاتا. وقد يساعد فحص التصوير بالموجات فوق الصوتية عبر المستقيم TRUS في تشخيص السرطان باستهداف المواضع التي تؤخذ منها الخزعات بالأبرة ومعرفة مرحلة السرطان وتحديد حجمه^(١٠٢).

الجدول رقم (١٤). بيانات نسبة مستضد البروستاتا المذوق الحر إلى مستضد البروستاتا المذوق الكلي (FPSA:PSA) من دراسة تفقدية أجريت على ٦٨١ رجل (ليس لديهم نطاق عمر محدد) مع نتائج فحص شرجي لا تأثير الشك

احتمال وجود السرطان (%)	مستضد البروستاتا المذوق الكلي (PSA) (نانو جرام/مل)
١	٢-١
١٥	٤-٢
٢٥	١٠-٤
٥٠<	١٠<
	مستضد البروستاتا المذوق الحر (FPSA) عندما يكون مستضد البروستاتا المذوق الكلي (PSA) ٤.١٠ ملغم/مل
٥٨	١٠-٠
٢٨	١٥-١٠
٢٠	٢٠-١٥
١٦	٢٥-٢٠
٨	٢٥<

وعادة ما يبدو سرطان البروستاتا كمنطقة منخفضة الصدى الصوتي مقارنة بالنسيج الطبيعي في المنطقة الطرفية من البروستاتا الشكل رقم (١٠)^(١٠٣). وبصورة عامة، فإنه كلما كبر حجم السرطان وزادت درجته، زادت احتمالات اكتشافه بالتصوير فوق الصوتي (السونار). وكلما زاد حجم الآفة ذات الكثافة الصوتية المنخفضة في اللقطات المأخوذة بالسونار، زادت احتمالات ثبوت أن الآفة سرطانية من واقع فحص الخزعات^{(١٠٢)، (١٠٤)}. ومع ذلك، فإن العديد من السرطانات المكتشفة في هذه الأيام لا يمكن رؤيتها بالتصوير بالموجات فوق الصوتية^{(٧٣)، (١٠٥)}.

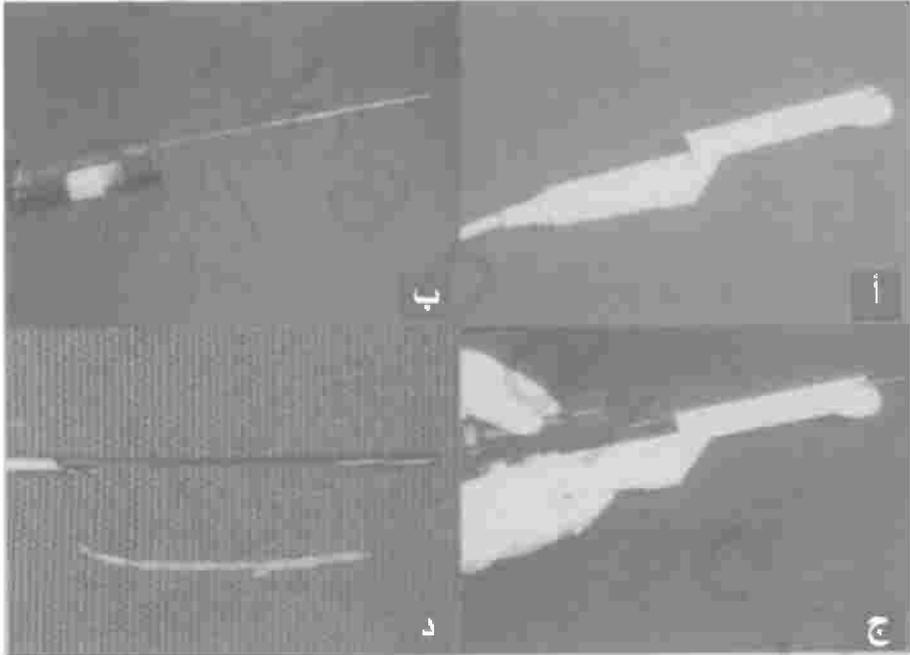


الشكل رقم (١٠). صور لسرطان في مرحلة T1c غير قابل للجس مأخوذة بواسطة التصوير بالموجات فوق الصوتية عبر المستقيم TRUS ، (أ-ب) لقطع m محورية تبين الورم ذو خصائص صدى منخفضة في القاعدة اليمنى من المنطقة الطرفية يبلغ عرضه ١٢,٤ ملم وارتفاعه ٧,٨ ملم (أ ب) منظر سهمي يبين مسار الإبرة الإلكترونية عبر الورم منخفض الصدى (قوس منحنى) يبلغ طوله ١٠,٨ ملم (د) ٣

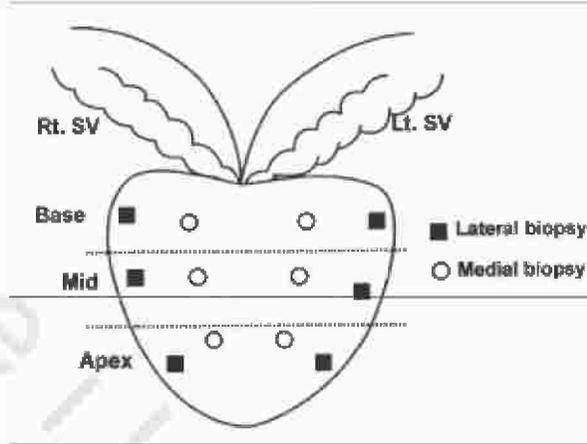
أخذ خزعة من البروستاتا بواسطة الإبرة

يتم أخذ الخزعة بالإبرة من البروستاتا عبر المستقيم وذلك بواسطة إبرة دقيقة قياس ١٨ مركبة على مسدس عينات بزئيرك يوجه بالموجات فوق الصوتية الشكل رقم (١١)^(١١). ويجب إجراء الخزعات المباشرة من الكتلة المرئية أو التي يمكن جسها، مصحوبة دائماً بمجموعه مكونة من ٦-١٢ على الأقل من الخزعات المنهجية من البروستاتا التي تؤخذ من الناحية اليسرى واليمنى من قمة البروستاتا ومن القاعدة في

المنطقة الطرفية ، كما هو موضح بالشكل رقم (١٢) (٦٣). وكي تكون الخزعة مفيدة في تحديد مرحلة السرطان وتطورات المرض ، يجب أخذ كل عينة على حدة وتعرفها من حيث موضعها واتجاهاتها بالنسبة للبروستاتا (مركزية أو طرفية) بحيث يستطيع طبيب تحليل الأنسجة أن يحدد درجة ومدى انتشار السرطان في كل عينة ووجود أي امتداد حول الأعصاب أو خارج المحفظة (غلاف البروستاتا) (٦٤ ، ٦٥ ، ٦٧).



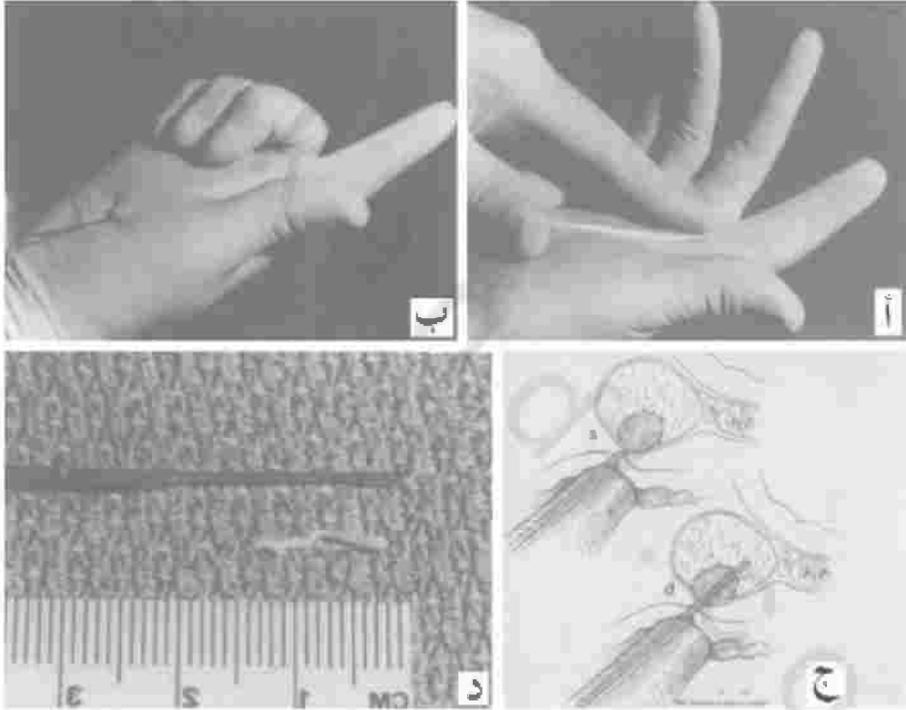
الشكل رقم (١١). أ) بحس إطلاق طرفي عبر المستقيم بجهاز الموجات فوق الصوتية (نوع هيتاشي)، ب) إبرة مقاس ١٨ مع مسدس بيوتي (نوع بارد ماغنوم)، ج) الإبرة موضوعة عبر بحس التوجيه بالموجات فوق الصوتية د) عينة الخزعة (١٧ ملم) من البروستاتا على طول الإبرة المفتوحة.



الشكل رقم (١٢). منظر خلفي للبروستاتا يوضح مواقع الخزعات التي تم فيها أخذ ١٢ عينة. RTSV: الحويصلة المنوية اليمنى، LTSV: الحويصلة المنوية اليسرى.

كل جلسة لأخذ الخزعات يؤخذ فيها ست خزعات أو أكثر تكون لها درجة حساسية بنسبة ٨٠٪ تقريباً لاكتشاف السرطان^(٧٢). ولذلك، يجب إجراء ثلاث جلسات من أخذ الخزعات لتحقيق نسبة حساسية بمقدار ٩٧٪ لاكتشاف أي سرطان مهم. ويؤدي أخذ أكثر من ست خزعات منهجية (يوصي البعض بأخذ عدد خزعات يصل إلى ٢٠)، خاصة من المنطقة الطرفية الوحشية، على زيادة نسبة اكتشاف السرطان بواقع ٤٪ إلى ٣٥٪. ومن أجل تخفيف الألم أو المضايقة أثناء أخذ الخزعة، فإننا نضع ١٠ مل من ليدوكين جيلي ٢٪ داخل المستقيم قبل إدخال مجس الموجات فوق الصوتية، ثم نحقق ليدوكين ١٪ في الخزعة العصبية الوعائية عند قاعدة البروستاتا. ونادراً ما يفيد أخذ خزعات منفصلة من المنطقة العابرة بالبروستاتا في التعرف على سرطانات لم تكتشف سابقاً. ولكن يجب أخذ خزعات منفصلة من المناطق اليسرى واليمنى بالمنطقة العابرة بالنسبة للمرضى الذين كانت لديهم نتائج الخزعات السابقة سلبية، أو ليس لديهم كتل مرئية أو يمكن جسها في المنطقة الطرفية، خاصة أولئك المرضى الذين لديهم ارتفاع في مستويات مستضد البروستاتا المنواع (PSA) أو مستويات كثافة مستضد البروستاتا المنواع (PSAD)^(٧٣).

وإضافة إلى ما سبق، يجب أخذ خزعات موجهة بالجنس بالإصبع من أي كتلة قابلة للجنس الشكل رقم (١٣). إن أحد الأمور المحيرة للطبيب في هذه الأيام هو ما الذي يجب أن ينصح به المريض الذي يسفر الفحص الشرجي عنده عن نتيجة غير طبيعية، أو يكون لديه مستوى مستضد البروستاتا المانوع (PSA) مرتفعاً وأجريت له مجموعتين من الخزعات بالإبرة ولم يكتشف فيها السرطان.



الشكل رقم (١٣). طريقة أخذ الخزعة بتوجيه الفحص الشرجي:

(أ) يوضع جراب الإبرة فوق إصبع السبابة المغطى بالقفاز، (ب) يغطى الجراب بقفاز آخر، (ج) يوضع الإصبع فوق العقدة التي يتم جنسها ويتم إدخال الإبرة عبر الجراب. ويتم أخذ خزعة واحدة أو أكثر من كل منطقة غير طبيعية بينما يظل الإصبع الجالس داخل المستقيم، (د) صورة قطعة خزعية نموذجية.