

العلاج المعدل حسب الخطورة

Risk-Adjusted Therapy

يجب على الإستراتيجية المثلى لعلاج المريض المصاب بسرطان البروستاتا أن تعطي فترة حياة طويلة خالية من المرض ، مع أقل الأضرار الناتجة عن العلاج ، وأقصى قدر من الحفاظ على الجودة النوعية لحياته. ويتطلب اختيار العلاج لكل مريض بعينه تقييم الخطورة: ما هي احتمالات تفاقم مرض السرطان لدى المصاب ، أو انتقاله لمنطقة أخرى ، خلال فترة حياته المتبقية؟ وما هي احتمالات نجاح العلاج؟ وما هي خطورة حدوث أعراض جانبية أو مضاعفات مع كل نوع من أنواع العلاج؟ ورغم أن بعض السرطانات الصغيرة ذات التمايز الجيد أو المتوسط يمكن أن تتفاقم ببطء شديد مع مرور الزمن ، إلا أن العديد من السرطانات المكتشفة سريراً سوف تنمو موضعياً^(٤٦) ، وتنتقل^(٥١) ، وتؤدي في النهاية إلى الوفاة^(٥٣). وعندما يكون العلاج بالانتظار المترقب غير ملائم ، فإن الخيارات العلاجية تشمل الاستئصال الجراحي الجذري للبروستاتا ، أو العلاج الإشعاعي الخارجي ، أو العلاج بالإشعاع الموضعي ؛ ويستخدم كل منها جنباً إلى جنب مع العلاج المساعد باجثاث الهرمونات الذكرية الملطف الجدول رقم (٢٠). ويجب أن يتم تعديل عملية اختيار العلاج وفقاً لحالة كل مريض على حدة وحسب الصفات المحددة لنوع السرطان المصاب به.

العلاج بالانتظار المترقب Expectant Treatment

الانتظار المترقب أو العلاج التوقعي هو أحد الخيارات العلاجية السليمة عندما تكون هناك احتمالات منخفضة لتطور السرطان الذي يؤدي إلى ظهور أعراض لدى المريض خلال فترة حياته الباقية. وفي الواقع ، فإن واحداً من كل أربعة رجال تقريباً من الذين تم تشخيصهم بالإصابة بسرطان البروستاتا في هذه البلاد (الولايات المتحدة

الأمريكية) يتم علاجه أولاً بطريقة الانتظار المترقب^(١٩٩). وتشير دراسات التاريخ الطبيعي للسرطانات الموضعية التي تعالج بالطريقة التوقعية أنه في خلال عشر سنوات سوف تنمو العديد من السرطانات موضعياً وتنتقل إلى أماكن أخرى لدى بعض المرضى، ولكن القليل منهم سيموت بسبب هذا المرض^{(٥١)، (٥٨)}. وعندما تمتد فترة المراقبة والمتابعة لأكثر من عشر سنوات، يزداد احتمال انتقال السرطان وتزداد خطورة الوفاة من سرطان البروستاتا^(٥١). إن معظم سرطانات البروستاتا التي يتم اكتشافها من عينات الخزعات بالإبرة لدى الرجال الذين لديهم نتائج فحص شرطي غير طبيعية، أو لديهم مستويات مستضد البروستاتا المنوع (PSA) مرتفعة، سوف تكون بالتأكيد سرطانات مهمة سريراً ويجب علاجها بشكل فعال لدى الرجال الذين يتوقع أن يعيشوا عشر سنوات على الأقل^(٢).

إن النماذج الأساسية لتحليل القرار، التي تنبأت بخطورة منخفضة للموت من السرطان وزيادة طفيفة في عدد السنوات المتوقعة لحياة معدلة من حيث الجودة^(٥٠) (حتى لدى الرجال المصابين بسرطان متوسط أو سيئ التمايز)، كانت عرضة للانتقاد عن وجه حق لأنها تقلل بشكل واضح من تقديراتها لمعدلات انتشار السرطان^(٤). ومن ناحية أخرى، هناك نسبة متزايدة من الرجال المشخصين حالياً مصابون ببثور صغيرة من درجة منخفضة (قيمة جليسون ٢-٦) وغير قابلة للجس (T1c) من واقع تحليل الخزعات، مع ارتفاع متوسط لدرجة مستضد البروستاتا المنوع (PSA) (٤-١٠ نانو جرامات/مل). ورغم أن هؤلاء المرضى عادة ما تكون نسبة ظهور السرطان لديهم في العينات المأخوذة من الاستئصال الجذري للبروستاتا أكثر من ظهوره في عينات الخزعات الأولية، إلا أن هناك أقلية ملموسة منهم لا يظهر ذلك لديهم الشكل رقم (٢٦). وهذه السرطانات تشكل بالتأكيد القليل من التهديد، أو لا تشكل أي تهديد

على الإطلاق، لحياة المريض أو سلامته. ويجدر دراسة إذا كان تطبيق "برنامج علاج محدد مؤجل" سيكون فعالاً أم لا، ومراقبة هذه السرطانات بصورة وثيقة، وتأجيل التدخل العلاجي حتى تظهر علامات تدل على تفاقم المرض^(١٨).

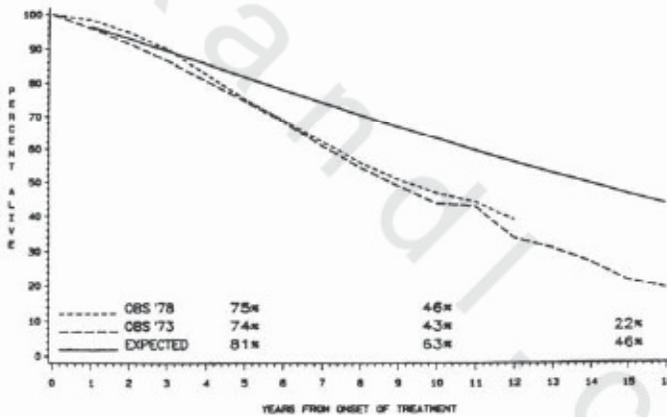
العلاج الإشعاعي Radiotherapy

يمكن إجراء العلاج الإشعاعي بالحزمة الخارجية (EBRT)، وبطريقة غرس بذور إشعاعية في النسيج البيئي (العلاج الإشعاعي الموضعي Brachytherapy)، أو الجمع ما بين نوعين من العلاج مع أو بدون العلاج باجتثاث الأندروجين. وقد استخدم العلاج بالجسيمات الإشعاعية (النيوترونات أو البوزترونات) لعلاج البؤر السرطانية المتقدمة موضعياً، ولكنه غير متوفر على نطاق واسع ولا يقدم فوائد ملحوظة أكثر من العلاج بجرعات عالية من العلاج ثلاثي الأبعاد المتسارع الخطى (3-DCRT) مع تعديل شدة الجرعة (IMRT).

العلاج الإشعاعي بالحزمة الخارجية (EBRT)

بدأ العصر الحديث للعلاج الإشعاعي بالحزمة الخارجية EBRT بزيادة باقشو وزملائه^(١٧). ويُنصح بهذا النوع من العلاج لأي مريض مصاب بسرطان البروستاتا الموضعي المكتشف سريرياً، ماعدا أولئك المرضى الذين يعانون من التهابات الأمعاء أو ترنح توسع الشعيرات، أو الذين سبق لهم إجراء علاج إشعاعي للحوض، أو المصابين بأي التهاب نشط. ومن مزايا العلاج الإشعاعي بالحزمة الخارجية EBRT سهولة إعطائه للمرضى في العيادات الخارجية وتجنب التخدير والعملية الجراحية، وعدم حدوث سلس بول مؤقت أو ضياع وقت العمل. والمسائى الرئيسية هي طول فترة العلاج، والحاجة لاستخدام تقنيات متطورة، والصعوبة في استهداف البروستاتا تحديداً، وعدم التأكد من التخلص من السرطان بصورة كاملة، وطول مدة (أكثر من عشر سنوات) السيطرة على السرطان، وصعوبة معالجة الرجعة الموضعية الجدول رقم (٢٠).

وتعطي الدورة العلاجية التقليدية من علاج EBRT جرعة مقدارها ٧٠٠٠ وحدة إشعاع للبروستاتا و ٥٠٠٠ وحدة إشعاع للحوض كله خلال فترة سبعة أسابيع وباستخدام تقنية الحقول الأربعة. وبالنسبة لكل السرطانات، عدا الصغيرة منها، كانت معدلات السيطرة طويلة الأمد ضعيفة عند استخدام الجرعة المذكورة، مقارنة بنتائج العملية الجراحية، وكانت معدلات حدوث المضاعفات مزعجة أيضاً. وتتراوح معدلات الرجعة الموضعية بين ١٥٪ إلى ٣٠٪ للسرطانات في المرحلة السريرية "T1-2NX" أو "N0". وانخفض المعدل الكلي للبقاء على قيد الحياة بدرجة كبيرة دون المستويات المتوقعة الشكل رقم (٢٨).

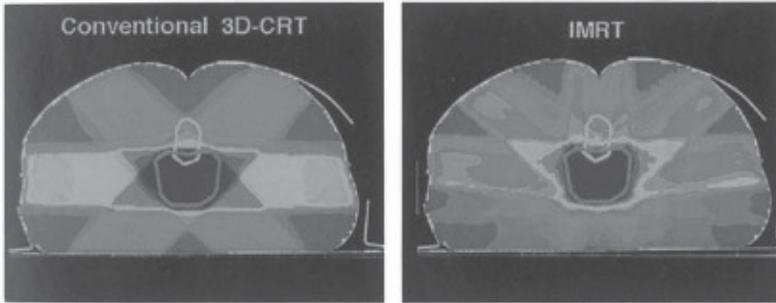


الشكل رقم (٢٨). المعدل الكلي للبقاء على قيد الحياة لمرحلة السرطان الموضعي T2N×M0 العلاج الإشعاعي مقارنة بمعدلات البقاء المتوقعة.

في الآونة الأخيرة، أدى تطوير تقنيات 3DCRT - التي تستخدم أجهزة تثبيت حركة المرضى، وتخطيط العلاج باستخدام الأشعة الطبقيّة المقطعية، وإمكانيات مشاهدة الحزم الإشعاعية على شاشة الكمبيوتر، وإمكانية تعدد حقول العلاج ذات الحدود الفاصلة - إلى خفض الإصابة بالمضاعفات وتحسين معدلات السيطرة على السرطان. ويمكن إعطاء جرعات تتكون من ٧٦٠٠ إلى ٨٦٠٠ وحدة إشعاع بأمان إلى أطراف

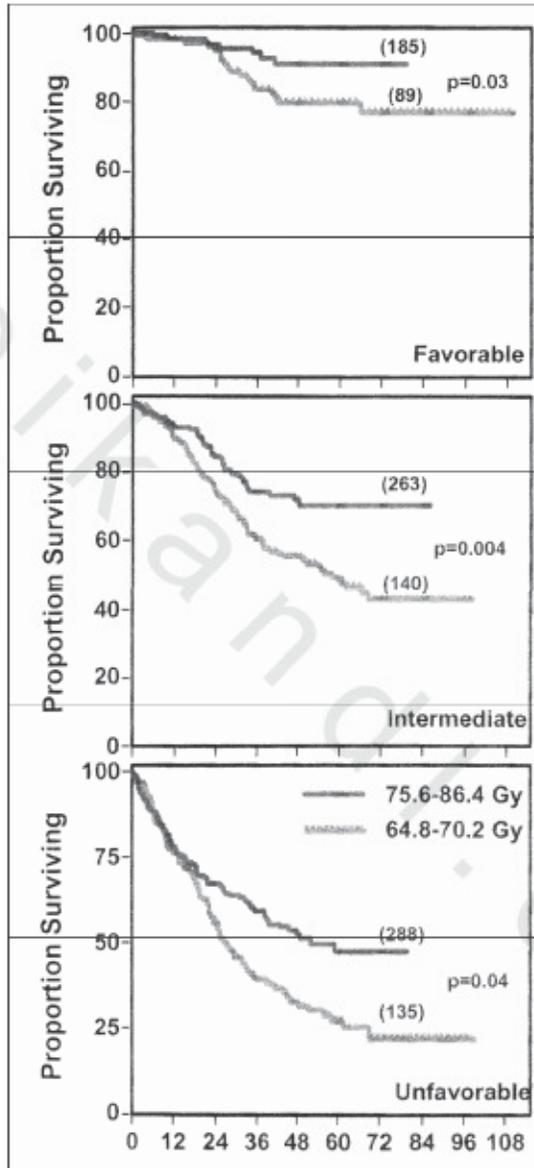
البروستاتا المستهدفة عندما تكون مصاحبة لعلاج إشعاعي بكثافة منظمة (IMRT) الشكل رقم (٢٩)^(١٧٣). وهناك تأثير استجابة حسب الجرعة على النتائج الإيجابية للخزعات وعلى احتمالات البقاء دون ارتفاع مستضد البروستاتا المنوع (PSA) (الشكل رقم (٣٠)^(١٧٣). وهناك علاقة بين نسبة خطورة حدوث الفشل الكيماوي الحيوي بعد علاج 3-DCRT والجرعة، ومستوى مستضد البروستاتا المنوع (PSA) في بلازما الدم قبل العلاج، ودرجة جليسون للخزعات، والمرحلة السريرية للمرض.

ويعرف الفشل السريري بعد العلاج الإشعاعي بأنه ثلاثة ارتفاعات متتالية في مستوى مستضد البروستاتا المنوع (PSA) من مستوى الحضيض^(١٧٤). وينبئ مستوى حضيض مستضد البروستاتا المنوع (PSA) بعد العلاج الإشعاعي بقوة باحتمالات وقوع رجعة قادمة (متأخرة)، ولكن مستوى حضيض مستضد البروستاتا المنوع (PSA) هو أيضاً معيار استجابة وهو غير متوفر لتقييم تطورات المرض قبل العلاج^(١٧٥). أما المرضى الذين لم يتحقق عندهم مستوى حضيض منخفض لمستضد البروستاتا المنوع (PSA) (< 0.5 نانو جرام/مل) بعد العلاج الإشعاعي، فلديهم نسبة خطورة عالية للإصابة برجعة للمرض، ويجب النظر في إعطائهم علاجاً إضافياً مبكراً. وتبدو احتمالية عدم حدوث رجعة كيماوية حيوية لمدة خمس سنوات بعد استخدام العلاج مشابهة لنفس الإمكانات عند إعطاء جرعة عالية من 3-DCRT مع الاستئصال الجذري للبروستاتا لدى مرضى تم توافق اختيارهم بعناية^{(١٣١)، (١٣٣)}.

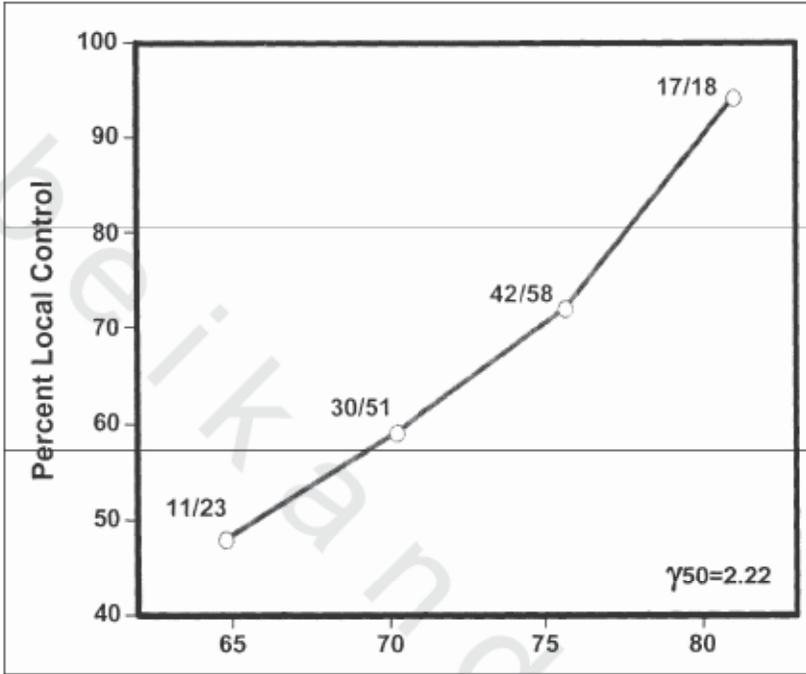


الشكل رقم (٢٩). توزيع جرعة العلاج الإشعاعي بما يعرف بتوزيع جرعة غسيل الألوان موضحة الفرق

ما بين تقنية 3DCRT وتقنية IMRT.



الشكل رقم (٣٠). بالنسبة للمجموعات الثلاثة لتشخيص تطورات المرض (مواتي، متوسط، غير مواتي)، تكون احتمالات الخلو من التدهور الكيميائي أفضل بكثير بعد تلقي جرعة عالية من العلاج الإشعاعي ثلاثي الأبعاد (٦، ٧٥-٤، ٨٦ وحدة إشعاع) عنها بعد حالة إعطاء جرعات تقليدية (٨، ٦٤-٢، ٧٠ وحدة إشعاع).



تابع الشكل رقم (٣٠) السيطرة الموضعية على سرطان البروستاتا إشعاعياً.

النتائج الإيجابية للخزعات بعد العلاج الإشعاعي الخارجي (EBRT)

تتميز الاستجابة للعلاج الإشعاعي بنقص حجم الغدة الذي يلاحظ من خلال الجس الشرجي مع تسطح حدود البروستاتا وصلابتها المنتشرة. إن الأورام غير الطبيعية التي يمكن جسها والتي تظهر قبل العلاج قد تزول، ولكن من الصعب تقييم بقائها بواسطة الجس. وأفضل طريقة لاكتشاف السرطان الموضعي المستمر هو الأخذ المنهجي للخزعات بالإبرة الشكل رقم (٣٠). وحيث إن استجابة السرطان بطيء النمو للعلاج الإشعاعي تكون بطيئة، فإن التراجع النسيجي قد لا يكتمل قبل فترة من ٢٤ إلى ٣٠ شهراً^(١٧٧). ولا يمكن تفسير نتائج الخزعات المأخوذة بالإبرة بشكل موثوق قبل ذلك الوقت.

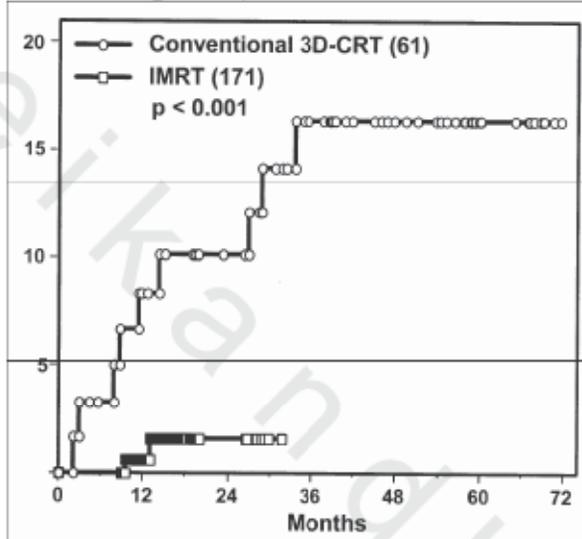
إن التعريف المقبول لفشل العلاج الموضعي هو وجود نتيجة إيجابية للخزعة مصحوبة بارتفاع متزايد في مستوى مستضد البروستاتا المنوع (PSA) لفترة تزيد عن ٢٤ شهراً بعد إتمام العلاج الإشعاعي. ومع أن الإشعاع يمكن أن يسبب تأثيرات خادعة في خلايا البروستاتا السرطانية، إلا أن الحخير الماهر في علم الأمراض يكاد يكون قادراً دائماً على تمييز السرطانات النشطة. كما أن نتائج الخزعات الإيجابية المكتشفة لها علاقة عكسية بجرعة الإشعاع ومدة المعالجة باستنفاد الأندروجين الشكل رقم (٣٠)^{(١٧٨)، (١٧٩)}.

أضرار العلاج الإشعاعي

أكثر السميات الحادة شيوعاً هي التهاب المستقيم والتهاب المثانة (الجدول ٢١)^(١٨٠، ١٨١). إلا أن تطبيق التقنية بحرص يمكن أن يخفف من السمية، والسمية المحددة للجرعة هي إصابات المستقيم؛ لذلك يجب خفض تعريض جدار المستقيم الأمامي للإشعاع إلى أدنى حد ممكن. ومن العواقب المعروفة الناتجة عن الإشعاع التهاب المثانة الإشعاعي (٣٪)، والتهاب المستقيم البسيط إلى المتوسط (٥٪)، وضيق القناة البولية (٥٪). ويعد سلس البول من المضاعفات النادرة (أقل من ١٪)، ما لم تكن الحالة قد استدعت إجراء استئصال من خلال الإحليل لمعالجة أي انسداد حاد بعد العلاج الإشعاعي. ووفقاً للتقارير، حدثت الإصابة بسلس البول لدى أكثر من ٣٠٪ من المرضى الذين استدعت حالاتهم إجراء جراحة استئصال من خلال الإحليل بعد تطبيق أي من طرق العلاج الإشعاعي للبروستاتا^{(١٨٢)، (١٨٤)}.

يحدث خلل الانتصاب تدريجياً، ويصبح ٤٠٪ إلى ٥٠٪ من المرضى عاجزين جنسياً بعد خمس سنوات^(١٨٦). ولكن الاستجابة لعلاج سيلدينافيل عن طريق الفم جيدة بشكل عام، ونادراً ما تحدث مضاعفات شديدة (٢٪) وحالات وفاة (أقل من ٠,٥٪). ويزيد استئصال الغدد للمفاوية الحوضية (PLND) مسبقاً من خطورة حدوث وذمة في الرجلين (٢٥٪) وإصابات الأمعاء الناتجة عن الإشعاع. ويمكن أن تنخفض السمية المزمنة

والحاددة بدرجة كبيرة باستخدام العلاج الإشعاعي ثلاثي الأبعاد بجهاز التسارع الخطي (3-DCRT) مع العلاج الإشعاعي بالكثافة المعدلة (IMRT) الشكل رقم (٣١). وباستخدام IMRT، يكون الدور الرئيسي لاجتثاث الأندروجين كعلاج مساعد هو خفض حجم البروستاتا والحد من تعرض المستقيم للإشعاع^{(١٧٢)، (١٨٥)}.



الشكل رقم (٣١). شيوع حالات الإصابة بتليف متأخر من المستقيم من الدرجة ٢ و ٣ لدى مرضى تم علاجهم بـ ٨١ وحدة إشعاع بطريقة IMRT مقارنة بمرضى آخرين أعطوا ٨١ وحدة

إشعاع بطريقة 3-DCRT

العلاج الإشعاعي الموضعي

ورد ذكر علاج الأنسجة البينية بالإشعاع، أو العلاج الإشعاعي الموضعي، لسرطان البروستاتا لأول مرة من قبل بارنجر سنة ١٩١٧م^(١٨٦). وتشمل هذه التقنية زراعة بذور نشطة إشعاعياً داخل البروستاتا. ونظراً لقصر مجال الإشعاع، يمكننا - نظرياً - إعطاء جرعات عالية للورم مع عدم المساس بالأنسجة الطبيعية المحيطة به. وفي السنوات الأخيرة، أدى استخدام التوجيه بالموجات فوق الصوتية وزراعة البؤر الإشعاعية عبر المنطقة العجانية إلى تحسين قياس الجرعات وتخفيض معدلات الرجعة

الموضعية. وتكون معدلات السيطرة على السرطان لمدة خمس سنوات، حسب قياسها من خلال مستويات مستضد البروستاتا المنوع (PSA)، معادلة لنتائج العملية الجراحية والجرعات العالية من العلاج الإشعاعي ٣-دي سي آر تي بالنسبة للسرطانات منخفضة الخطورة (T1c أو T2A)، ومستويات مستضد البروستاتا المنوع (PSA) أقل من ١٠ نانو جرام/مل، وقيم جليسون أقل من ٧) الجدول رقم (٢٢)^(١٨٧).

الجدول رقم (٢٢).

الدراسة	السنة	عدد المرضى	العلاج	متوسط مستوى مستضد البروستاتا المنوع
Implantation Alone				
ستوك ستون ^(٢٥٠)	١٩٩٧	٢٥٨	I-125/Pd-103	لا يوجد
بايروبيستلي ^(٢٥١)	١٩٩٧	٤٨٩	I-125	٧,٣
جرادو وزملاؤه ^(٢٥٢)	١٩٩٨	٤٩٠	I-125/Pd-103	٧,٥ (١١٧-٠,١)
راجدي وزملاؤه ^(١٨٨)	٢٠٠٠	١٤٧	I-125	٨,٨ (متوسط)
زلفسكي وزملاؤه ^(٢٥٣)	٢٠٠٠	٢٤٨	I-125	٧ (٥٨-١)
Implantation and EBRT with or without neoadjuvant hormone therapy				
كريتز وزملاؤه ^(٢٥٤)	١٩٩٨	١٠٢٠	I-125	٧,٥ (١٨٨-٠,٢)
راجدي وزملاؤه ^(١٨٨)	٢٠٠٠	٨٢	I-125	١٤,٧ (متوسط)
زلفسكي وزملاؤه ^(٢٥٣)	٢٠٠٠	٦٥	I-125	٨ (٤٢-١,٧)

تابع الجدول رقم (٢٢).

PSA progression free yrs *probability at	Median follow-up	المرحلة السريرية
٦٧	١٩	T1-T2
٧٩	٣٤	T1-T2
٧٩	٣٨	T1-T3c
٦٦*	١٢٢	T1-3
٧١	٤٨	T1c-T2b
٧٩	٣٦	T1-T2
٧٩*	١٢٢	T1-T3
+٨٧	٣٦	T1c-T3

* عند عشر سنوات

+ عند ثلاث سنوات

إلا أن استعمال العلاج الإشعاعي الموضعي بشكل منفرد، أو حتى عند تعزيره بعلاج اجتثاث الأندروجين المساعد، فإنه لا يكفي للسيطرة على السرطانات متوسطة أو عالية الخطورة^(١٨٧). ورغم الادعاءات القائلة بالتخلص من تطورات السرطان بعد إجراء العلاج الإشعاعي الموضعي، إلا أن النتائج الحديثة تشير إلى أن نسبة احتمال الخلو من المرض هي ٦٦٪ بعد عشر سنوات في حالة المرضى الذين لديهم سرطانات مواتية نسبياً^(١٨٨). وقد أرفق العلاج الإشعاعي الموضعي مع العلاج الإشعاعي بالحزمة الخارجية لزيادة الفعالية، ولكن ليس هناك فائدة في هذا الجمع العلاجي مقارنة بجرعة مزدوجة من العلاج الإشعاعي الحديث بالحزمة الخارجية ثلاثية الأبعاد التي تعطى بطريقة IMRT^(١٨٩).

ويوجد في كل نوع من هذه العلاجات (بالبدور الإشعاعية والإشعاع الخارجي) تفاوت في درجة الدقة وقياس الجرعة. ويؤدي الجمع بين النوعين إلى مضاعفة الأخطاء فيهما، ون ثم تفاوت أكبر في الجرعة وفي المضاعفات.

ومن مزايا استخدام العلاج الإشعاعي الموضعي للسرطان المواتي هو أن هذا العلاج سريع وملائم، وخطورة الإصابة بالتهاب المستقيم تكون منخفضة. ولكن خلل

الانتصاب والجهاز البولي يكون أكثر شيوعاً مما هو في حالة استخدام العلاج الإشعاعي الخارجي الحديث الجدول رقم (٢٠). ولا ينصح باستعمال العلاج الإشعاعي الموضعي بعد العلاج بالإشعاع لمنطقة الحوض، أو للمرضى الذين لديهم غدد كبيرة (أكبر من ٥٠غم)، أو تكوين تشريحي غير طبيعي (أي إذا كان مكان البروستاتا مرتفعاً تحت العانة)، أو عند وجود أعراض إعاقية كبيرة لتدفق البول. قد يسبب وضع البذور الإشعاعية في النسيج الخلالي احتباساً حاداً في البول يحتاج إلى إجراء عملية جراحية لتجريف البروستاتا، ويزيد من خطورة الإصابة بسلس البول (في أكثر من ٣٠٪) والتعارض مع التأثير العلاجي للبذور^{(١٨٣)، (١٨٤)، (١٨٨)}.

العلاج باجتثاث الأندروجين والعلاج الإشعاعي

Androgen Deprivation and Radiation Therapy

يؤدي خفض الأندروجينات إلى مستويات الخصي (الحرمان الأندروجين) على تقليل حجم البروستاتا والورم^(١٨٩). وقد يؤدي استخدامه قبل وخلال العلاج الإشعاعي إلى تحسين السيطرة على السرطان في موضعه ويقلل من المضاعفات^(١٩٠).

وقد أثبتت تجارب سريرية عشوائية استخدمت فيها عينات ضابطة فوائد العلاج المساعد باجتثاث الأندروجين مصحوبة بجرعة ملائمة من علاج إشعاعي خارجي EBRT (جرعة منخفضة)، مقارنة مع استخدام EBRT منفرداً في السيطرة على السرطان الموضعي والبقاء على قيد الحياة بدون تفاقم المرض^(١٨٩). إلا أنه بصورة إجمالية لم يتحسن البقاء على قيد الحياة بدرجة ملموسة، ما عدا في تجربة واحدة. وقد شاركت المنظمة الأوروبية لأبحاث وعلاج السرطان (ECOG) في تجربة عشوائية^(٤٧) شملت عدة مراكز وشارك فيها ٤١٥ مريضاً لديهم سرطانات على درجة عالية من الخطورة، وتم توزيعهم بطريقة عشوائية لعلاج إشعاعي منفرد أو علاج إشعاعي متبوع

بعلاج اجتثاث الأندروجين لمدة ثلاث سنوات. وبعد فترة متابعة متوسطة لمدة ٣٦ شهراً، وُجد أن ٥٦٪ من المجموعة التي استخدمت العلاج الإشعاعي فقط ظلوا على قيد الحياة، مقارنة مع ٧٨٪ من المجموعة التي استخدمت العلاجات المشتركة. وقد كانت التجربة عرضة للانتقاد لانخفاض معدل البقاء على قيد الحياة للمجموعة الضابطة مقارنة مع مرضى مماثلين في تلك البلاد.

ولم تظهر التجارب الحديثة لجرعة عالية (أكثر من ٨٠ وحدة إشعاع) من 3-DCRT أية فوائد في السيطرة على السرطان مع استخدام العلاج الهرموني المساعد التقليدي^(١٩٠)، وهذا يدل على أن الفائدة من اجتثاث الأندروجين مع العلاج الإشعاعي هو خفض كتلة الخلايا الورمية الموضعية في الخلايا، مما يسمح بسيطرة موضعية أكبر على السرطان مع جرعة محدودة من العلاج الإشعاعي. ولا يوجد دليل على أن اجتثاث الأندروجين يمكن أن يبيد السرطان الانتقالي الميكروسكوبي بصورة دائمة^(١٩١).

الاستئصال الجذري للبروستاتا Radical Prostatectomy

طوال قرن تقريباً، ظلت عمليات الاستئصال الجذري للبروستاتا تشكل طرقات فعالة لتحقيق سيطرة طويلة على سرطان البروستاتا الموضعي المكتشف سريراً. والميزة الرئيسة لهذه العملية هي رفع مستوى الثقة لدى المرضى في احتمال أن يعيشوا حياتهم بدون رجعة السرطان. ومع التقنيات الجراحية الحديثة، فقد انخفضت الأضرار الناتجة من هذه العملية. وأكثر المضاعفات إزعاجاً من منظور المرضى هو سلس البول وخلل الانتصاب. وقد تم تخفيف الألم الناتج عن شق البطن باستخدام علاج الألم بالطرق الخارج جافية (EPIDURAL) ومسكنات الألم الحديثة. ومن جهة التنويم في المستشفى،

فقد تم تقصير المدة فعلياً لمدة ٢-٣ أيام، خاصة منذ إدخال الطرق السريرية. ورغم ذلك، تعد هذه العملية من العمليات الجراحية الكبرى، ونتائجها حساسة بدرجة عالية للاختلافات في طريقة إجراء الجراحة. ومع أن المضاعفات القاتلة قليلة، إلا أنه يمكن حدوثها. ومع أن فقدان السيطرة على البول وخلل الانتصاب تكون عادة مؤقتة، إلا إنها تنطوي على مساوئ واضحة مثل ضياع وقت العمل.

لقد تم تطوير طريقة استئصال البروستاتا من خلال الدخول عبر منطقة العجان بواسطة الدكتور يانج، ولاحقاً الدكتور بيلت. كما تم تطوير طريقة جراحية من خلال الدخول عبر منطقة خلف العانة بواسطة ميلين في فترة الأربعينيات من القرن العشرين، وتم تعديل هذه الطريقة لتصبح عملية لاستئصال البروستاتا والخويصلات المنوية، وسرعان ما طبقتها جراحو المسالك البولية. وتتميز هذه الطريقة بعدة مزايا عن طريقة الدخول عبر منطقة العجان: ١- التركيب التشريحي أكثر وضوحاً للجراح، و ٢- وقلة إصابات المستقيم، و ٣- إمكانية استئصال الغدد اللمفاوية من منطقة الحوض بسهولة أكبر من أجل تحديد مرحلة السرطان، و ٤- يساعد انكشاف المنطقة بشكل أوسع على توفير مزيد من المرونة، مما يتيح تعديل العملية لتناسب التركيب التشريحي لكل مريض مما يتيح زيادة ثبات الحفاظ على العقد العصبية الوعائية وقلة نسبة حواف القطع الجراحي الإيجابية. ولذلك، فقد أصبح استئصال البروستاتا الجذري خلال منطقة خلف العانة الطريقة القياسية لاستئصال البروستاتا المصابة بسرطان موضعي. ويتضح الآن أنه يمكن تحقيق الكثير من تلك الفوائد - إضافة إلى تقليل كميات الدم المفقودة والتعافي بسرعة من العملية - بواسطة جراحة استئصال البروستاتا بطريقة منظار البطن عبر منطقة خلف العانة^(١٩٢، ١٩٣).

وعلى مدى العقدين الماضيين ، أدى التحديد الواضح للتركيب التشريحي في المنطقة التي حول البروستاتا إلى تطوير عملية جراحية أكثر حفاظاً على التشريح المعقد للأنسجة حول البروستاتا^(١٣٥)،^(١٩٤). إن نتائج جراحة الاستئصال الجذري للبروستاتا (السيطرة على السرطان ، واستعادة التحكم في البول والقدرة على الانتصاب) حساسة بدرجة عالية للتفاصيل الدقيقة لكيفية إجراء العملية الجراحية^(١٩٧)،^(١٩٨). ومع أن الحواف الجراحية في عينات استئصال البروستاتا تقاس بأجزاء الملليمتر، إلا أن حافة القطع الإيجابية تعني زيادة جوهرية في خطورة احتمال رجعة السرطان^(١٢٩)،^(١٥٧)،^(١٩٧). وقد أدت التحسينات الدقيقة في طريقة إجراء العملية إلى خفض معدلات حدوث سلس البول^(١٩٤)،^(١٩٦)، وارتفاع معدلات استعادة القدرة على الانتصاب^(١٩٨)، وخفض كميات الدم المفقودة مع خفض الاحتياج لنقل الدم^(١٩٩)، وخفض مدة البقاء في المستشفيات^(٢٠٠)، ونقص في معدلات حواف القطع الإيجابية^(١٣٥)،^(١٥٧).

إن الفهم الشامل الدقيق لتشريح أي منطقة حول البروستاتا يؤكد أهمية السيطرة على الأوعية الدموية لتيح إجراء عملية استئصال البروستاتا الجذري بأمان أكثر وبأضرار أقل.

اختيار المرضى والتقييم قبل العملية

ينصح بالاستئصال الجذري للبروستاتا للمرضى الذين تكون صحتهم العامة جيدة ، وتبلغ فترة الحياة المتوقعة لديهم على الأقل عشر سنوات ، والذين يمكن استئصال سرطاناتهم بأمان مع توقعات معقولة للفوائد ؛ سواء الشفاء على المدى الطويل^(١٢٩)،^(١٣٩) أو السيطرة الموضعية الممتازة^(٢٠١). وبذلك ، يُنصح بالاستئصال الجذري للبروستاتا لجميع مراحل سرطان البروستاتا الموضعي.

ومن المهم تقييم الأضرار المصاحبة عند تقدير نسبة الخطورة والفوائد المرجوة من العملية لأن طول فترة البقاء على قيد الحياة تتأثر كثيراً بشدة الأضرار المصاحبة^{١٣}. وإضافة لذلك، تزداد الأضرار والوفيات التي تحدث قبل و/أو بعد العملية بدرجة كبيرة بالنسبة المرضى الذين تزيد أعمارهم عن ٧٥ سنة^(٢٠٠٠)،^(٢٠٠٢).

ويجب أن يشمل التقييم القياسي قبل العملية السيرة المرضية الكاملة وفحصاً سريرياً شاملاً للمريض. ويجب أن تكون الفحوصات التي يتم إجراؤها قبل العملية حسب السيرة المرضية، ونتائج الفحص السريري، إلى جانب الفحوصات الروتينية المعروفة التي تشمل مستوى الراسب الدموي، وتحاليل البول، ومستوى الكرياتينين في مصل الدم. أما الحاجة لنقل دم للمريض فهي تتحدد حسب الخبرات السابقة للفريق الجراحي.

وإذا كانت نسبة خطورة نقل دم من غير فصيلة دم المريض تزيد عن ٢٠٪، فيجب على المريض أن يتبرع بوحدين من نفس فصيلة دمه^{١٩٩}. ويجب التوقف عن إعطائه الأسبرين ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية وفيتامين-هـ لمدة عشر أيام قبل العملية وذلك من أجل تحسين الخصائص الوظيفية للصفائح الدموية. كما يوصى بتناول أغذية سائلة لمدة ٢٤ ساعة قبل إجراء العملية. ويتم تهيئة الأمعاء السفلى بإعطاء حقنة فوسفات شرجية في الليلة السابقة للعملية. ثم نقوم روتينياً بإعطاء المريض (عند تخديره) جرعة من مضاد حيوي واسع الطيف له مفعول جيد ضد الميكروبات التي تصيب الجلد والمسالك البولية.

فيما يلي أهداف الاستئصال الجذري للبروستاتا، مرتبة حسب أولويتها:

- ١- للتخلص من السرطان كلياً. ٢- المحافظة على التحكم في البول بشكل طبيعي.
- ٣- إعادة وظيفة الانتصاب لأقصى حد ممكن. ويتطلب تحقيق هذه الأهداف وضع خطة حريصة لإجراء العملية. إن امتداد السرطان عبر المحفظة (غلاف البروستاتا) أمر شائع

ويحدث بنسبة ٢٠٪ إلى ٥٠٪، من العينات المأخوذة من عملية الاستئصال الجذري للبروستاتا. ولا يوجد اختبار منفرد يستطيع أن يزودنا بتقييم موثوق لحجم، وموضع، ومدى انتشار السرطان. ونحن نعتمد على نتائج الفحص الشرجي DRE، ومستويات مستضد البروستاتا المانوع (PSA) في مصل الدم، وتحليل مفصلة لكميات السرطان الموجودة في كل خزعة من البؤر السرطانية، وأفضل طرق التصوير المتوفرة (إما تصوير بالموجات الصوتية عبر المستقيم، وإما بالرنين المغناطيسي عبر المستقيم مع تنظير الطيف). ومن هذه الدراسات التي يتم عرضها على صندوق المشاهدة في غرفة العمليات، نقوم بتخطيط كل خطوات العملية لاستئصال السرطان بصورة كاملة وتقييم احتمالات وجوب استئصال إحدى الحزم الوعائية العصبية أو كليهما، سواء جزئياً أو كلياً، من أجل تقليل خطورة احتمال وجود الحواف الجراحية الإيجابية^{(١٣٥)، (٢٠٣)}.

ومع أن الانتشار خارج المحفظة (غلاف البروستاتا) ECE يزيد من احتمالات حدوث الرجعة، إلا أن أكثر المرضى (أكثر من ٧٠٪) يظلون بدون حدوث رجعة للمرض لمدة عشر سنوات إذا تم استئصال الورم بكامله الشكل رقم (٢٢هـ)^(١٢٩). ومع ذلك، فإن وجود حافة قطع إيجابية في منطقة انتشار خارج المحفظة (غلاف البروستاتا) "ECE" يزيد بدرجة كبيرة من خطورة حدوث رجعة، ولذلك يجب تجنبها^{(١٢٩)، (١٣٥)}.

(١٥٥)، (١٥٧)، (٢٠٤)، (٢٠٦)

يمكن أن يتم إجراء الاستئصال الجذري للبروستاتا بنجاح تحت التخدير العام، أو التخدير النخاعي، أو التخدير خارج الجافية (EPIDURAL). وبهدف إجراء العملية بدون ألم، نحن نفضل استخدام التخدير العام والتخدير خارج الجافية EPIDURAL لحصول المريض على أفضل راحة وإفاقة عاجلة. ومع الخدمة العلاجية المقدمة لتخفيف الألم، نترك أيضاً قسطرة التخدير خارج الجافية EPIDURAL في مكانها لمدة يوم إلى يومين بعد إجراء العملية لتتأكد من السيطرة على الألم لأقصى حد.

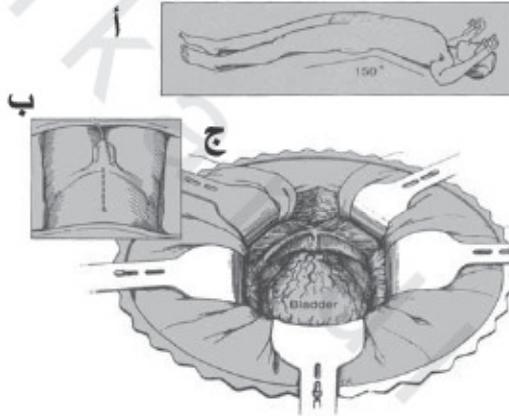
التقنية الجراحية

تاريخياً، ظل فقدان الدم أحد المضاعفات المتكررة عند إجراء عملية الاستئصال الجذري للبروستاتا خلال منطقة خلف العانة. وقد تمكنا في الآونة الأخيرة، وبدرجة كبيرة، من خفض كميات الدم المفقود أثناء إجراء العملية، وذلك من خلال التعديلات والتحسينات الدقيقة في طريقة إجراء العملية الجراحية وعلى التخدير مع التحكم بضغط الدم المنخفض. وفي مجموعتنا، تطلب الأمر إعطاءهم دم من نفس الفصيلة إلى ١١٪ فقط من المرضى الذين لم يتبرعوا بالدم قبل العملية، وتم نقل الدم إلى ٣٠٪ من هؤلاء المرضى الذين تبرعوا بدمهم الذاتي^(١٣٥)،^(١٩٩). إن تحليل التكلفة والفائدة لا يؤيد التبرع الروتيني للدم إذا كان متوسط فقدان الدم أقل من ١٠٠٠ مل، ويفقد أقل من ١٠٪ من هؤلاء المرضى كمية من الدم تزيد عن ١٥٠٠ مل.

وضع المريض على السرير وعملية استئصال الغدد اللمفاوية الحوضية (PLND) يوضع المريض ممدداً على ظهره بحيث تكون منطقة العانة أسفل نقطة انثناء الطاولة الشكل رقم (٣٢) ويتم ثني الطاولة (مقدار ١٥٠ درجة تقريباً) مع تدويرها بطريقة تريندلينبيرج. ويتم إجراء قطع بطول ٨ سم فوق منطقة العانة وفي الخط المنصف بعرض ثلاثة أصابع فوق القضيب. ويجب أن تشمل هذه عملية الاستئصال الكامل لجميع الأنسجة الدهنية والليفية التي تقع في اتجاه ظهر الوريد الحرقفي الخارجي، وذبنيماً باتجاه الشريان والوريد الختلي، ثم رأسياً إلى رباط كوبر وأرضية الحوض، وباتجاه وسطي إلى الجدران العضلية لمنطقة الحوض، وباتجاه وحشي إلى المثانة، وباتجاه بطني إلى عصب النسا. ونظراً لأن النزح الأساسي للبروستاتا يصب في الغدد اللمفاوية الختلية والسدادية، يجب استئصال كل النسيج الحامل للغدد اللمفاوية فوق وأسفل العصب السدادي وذبنيماً باتجاه الوريد الختلي. أما الاستئصال المقتصر على العقد

اللمفاوية التي فوق العصب السداذي في النصف البعيد من الحفرة الحرقفية ، فلا يعد كافياً لأن هذه المنطقة تعد منطقة التصريف الثانوية من البروستاتا^(٢٠٧).

وليس من الضروري إجراء فحص لمقاطع جمدية من الغدد اللمفاوية. وما لم يتم العثور على غدد لمفاوية متضخمة جداً ، فإننا نواصل الاستئصال الجذري للبروستاتا سواء في وجود أو عدم وجود انتقال ميكروسكوبي بالغدد اللمفاوية الحوضية لأن معدل البقاء على قيد الحياة لمدة طويلة لهؤلاء المرضى يعد جيداً^(١٥٤).



الشكل رقم (٣٢). عملية استئصال البروستاتا الجذري :

(أ) وضعية المريض على طاولة العملية .

(ب) فتحة جراحية بطول ٨سم في وسط واسفل البطن .

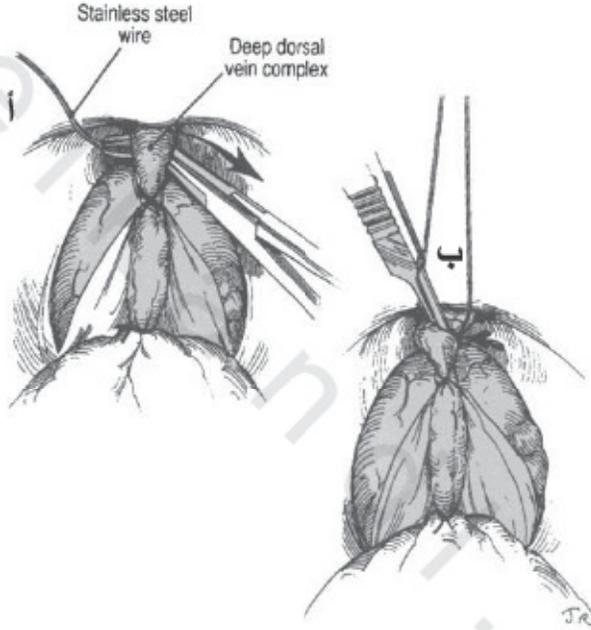
(ج) المنظر العام للموقع الجراحي من الأعلى للأسفل مع استخدام جهاز ترنر وارويك

للتراجع الجراحي.

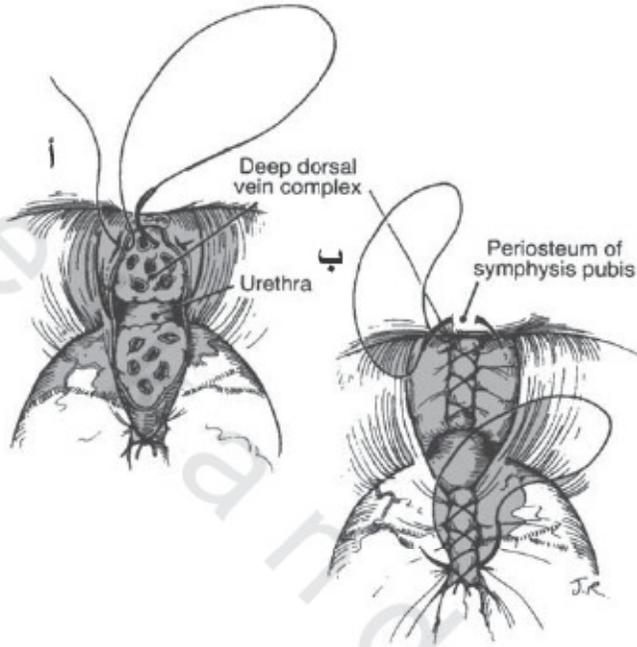
طرق خفض كميات الدم المفقودة

يعد نزيف الدم أكثر المضاعفات الخطرة شيوعاً أثناء عملية الاستئصال الجذري للبروستاتا خلال العانة ، وهو يؤدي إلى تشتيت اهتمام الجراح عن عملية التشريح الدقيقة. ومن أجل تقليل النزيف يجب على الجراح أن يسيطر على ١ - تجمع الوريد

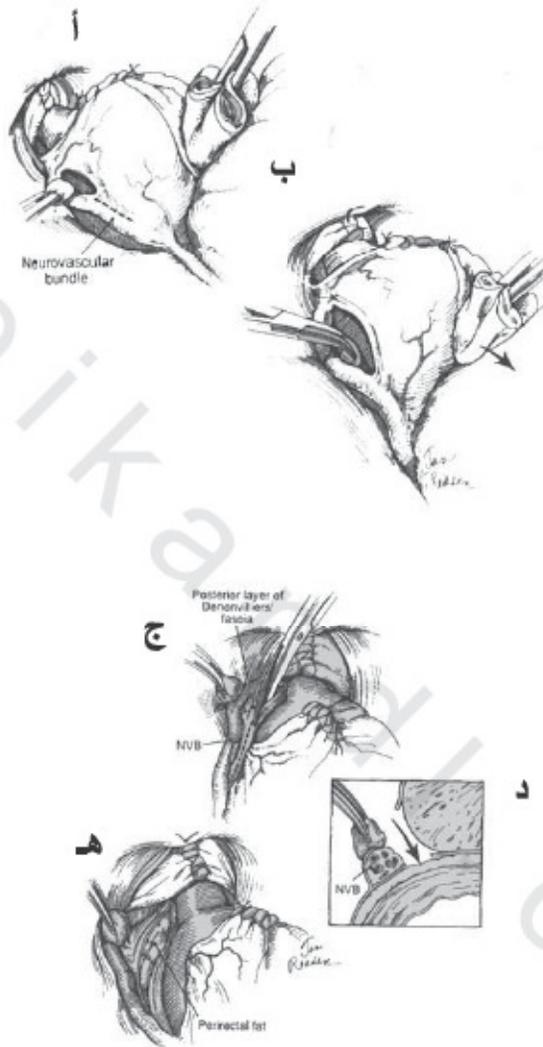
الظهري والأوردة الأمامية من المجموعة حول البروستاتا (الشكلان رقما (٣٣)، (٣٤). ٢- الفروع الصغيرة الواردة من الحزم العصبية الوعائية إلى البروستاتا من الناحية الوحشية الجانبية (NVB) (الشكلان رقما (٣٥)، (٣٧). ٣- السوقية الدموية الجانبية والشرابين الحويصلية المنوية الشكل رقم (٣٨).



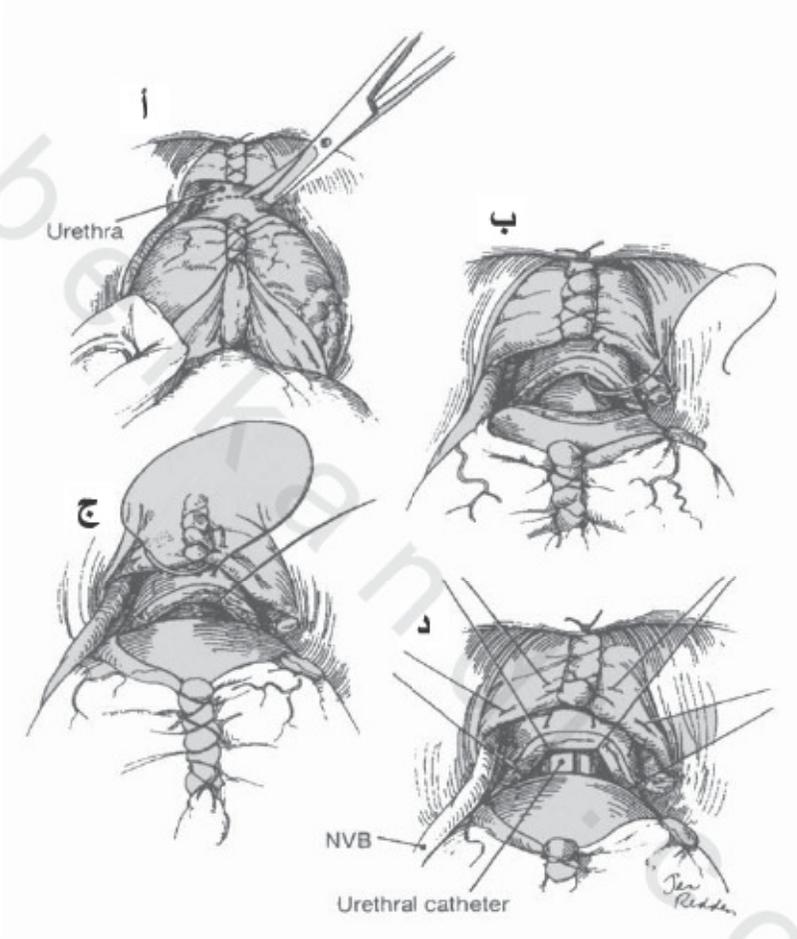
الشكل رقم (٣٣). قطع مجمع الأوردة الظهرية: (أ) يتم فصل التجمع عن الإحليل ثم عزله بواسطة سلك توجيه، (ب) يجب إجراء قطع عرضي دقيق في أقصى عنق البروستاتا لتفادي بقاء خلايا سرطانية في حافة القطع الأمامية. ولتقليل الريف، نقوم بوضع غرزة ربط في الجزء القاصي قبل قطع مجمع الأوردة الظهرية.



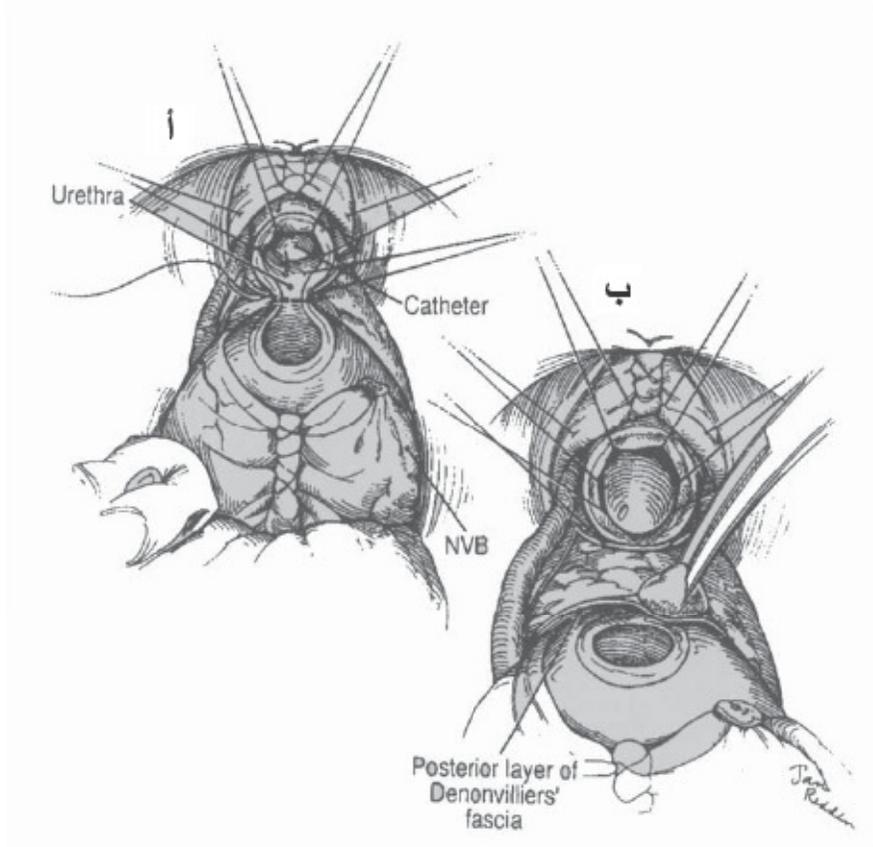
الشكل رقم (٣٤). يمكن السيطرة بدرجة كبيرة على الريف من التجمع الوريدي الظهرى من خلال إجراء عقدة جراحية في الناحية القاصية من التجمع. (أ) تتم خياطة حواف القطع الباقية من اللقافة الحوضية الجانبية بطريقة عمودية للجانب الآخر، (ب) يتم سحب الغرزة بالخيط القابل للامتصاص عبر سمحاق عظمة العانة من أجل ضغط الأوردة السطحية في المستوى الأمامي الخلفي. وهذا يؤدي إلى تثبيت اللقافة في السمحاق وبالتالي محاكاة وظيفة الأربطة البروستاتية العانية. يمكن السيطرة على الريف الخلفي من الناحية البطنية للبروستاتا بغرز إرقاء مستمرة في الناحية الدانية لتفادي سحب الحزم العصبية الوعائية إلى الناحية الوسطية.



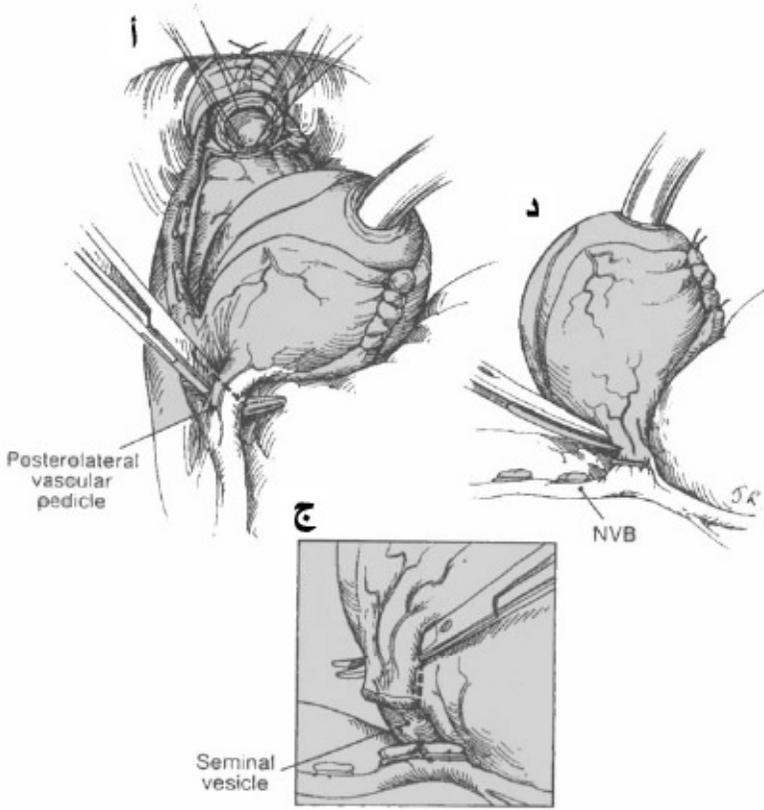
الشكل رقم (٣٥). تشريح الحزم العصبية الوعائية: (أ) يتم قص اللفافة الحوضية الوحشية من الناحية الوسطية للحزمة العصبية فوق الثلث القمي للبروستاتا، (ب) تتم مواصلة القطع وت سحب الحزم العصبية الوعائية بعيداً عن البروستاتا بعناية وحذر إلى الناحية الوحشية، (ج) يتم كشف لفاة دينونفبيه عند قمة البروستاتا. (د) يتيح هذا القطع إزالة الحزمة العصبية إلى الناحية الوحشية، (هـ) يتم الحفاظ على لفاة دينونفبيه فوق السطح الخلفي للبروستاتا. ويكون المستوى الصحيح للقطع هو طبقة الشحم الصفراء اللامعة الواقعة أمام المستقيم. ينطوي الإخفاق في استئصال لفاة دينونفبيه مع البروستاتا على خطورة إيجابية حواف القطع الجراحي.



الشكل رقم (٣٦). قطع الإحليل ووضع الغرز الجراحية للمفاغرة الأمامية: (أ) يتم قطع الإحليل الأمامي الجانبي في الناحية القاصية من قمة البروستاتا ويتم وضع ٤ غرز جراحية في مواضع الساعة ١ و٣ و٩ و١١، (ب) كل غرزة تشمل اختراق جدار الإحليل وحسوف اللفافة المحوضية الوحشية كل على حدة.



الشكل رقم (٣٧). إكمال القص عند قمة البروستاتا. يتم سحب القسطرة (أ) يتم وضع غرزتين للمفاغرة في الناحية الخلفية عند موضع الساعة ٥ والساعة ٧ لتشمل الطبقة الخلفية من لفافة دينونففيه والحزمة العصبية الوعائية، (ب) يتم قص الإحليل عرضياً ويمتد القص في الاتجاه الخلفي إلى طبقة النسيج الدهني أمام المستقيم وتحت الطبقة الخلفية من لفافة دينونففيه.



الشكل رقم (٣٨). تحرير البروستاتا: (أ) يتم تركيب قسطرة جديدة في المثانة لإتاحة تحريك البروستاتا بسهولة حيث يتم تحريرها من أماكن التصاقها الخلفية الوحشية بطريقة من جانب إلى الجانب الآخر. ويتم التحكم في الزيف من الأوعية الصغيرة بواسطة مشابك توضع موازية للحزمة العصبية الوعائية. وقرب قاعدة البروستاتا تقع الحزم العصبية مرة أخرى ملاصقة للكبسولة ويمكن أن تتعرض للضرر بسهولة. ولكن التسليخ الملائق جداً للبروستاتا ينطوي على خطورة حواف قص إنجابية لخلايا السرطان، (ب) يتم التعرف على الأوعية الخلفية الجانبية للبروستاتا ثم عزلها بملقاط زاوية قائمة، ثم يتم تركيب المشابك وقطع الحزمة العصبية الوعائية، (ج) يتم رفع السويقة الدموية العريضة الممتدة من المثانة إلى البروستاتا، وتركيب مشبك به، ثم يُقطع.

طرق المحافظة على الحزم العصبية الوعائية انتقائياً

يمكن الحفاظ على الحزم العصبية الوعائية لدى معظم المرضى مما يعزز من فرص استرداد وظيفة الانتصاب^(٢٠٨). وهناك ثلاثة عوامل ترتبط باستعادة عملية الانتصاب وهي: العمر، ونوعية الانتصاب قبل إجراء العملية، ودرجة الحفاظ على الأعصاب الكهفية^(١٩٨). وعندما تكون هناك نسبة خطورة منخفضة لحدوث انتشار للكبسولة الخارجية يجب الحفاظ على الأعصاب في الناحيتين. ويمكن تحديد كمية الأنسجة التي يتم استئصالها من منطقة الحزمة العصبية الوعائية من واقع المعلومات المتوفرة قبل العملية وتقييم الجراح، أثناء إجراء العملية، لموقع الحزمة العصبية بالنسبة إلى الورم السرطاني. وفي حالة الفحص بالجلس، فإن اكتشاف صلابة أو التصاق كثيف للحزمة العصبية الوعائية بالبروستاتا يكون مؤشراً لزيادة كمية الأنسجة التي يجب استئصالها^(٢٠٣).

طرق تجنب حدوث تصلب في عنق المثانة وسلس في البول

عادة ما يحدث تصلب عنق المثانة نتيجة لإعادة بناء ضيقة لعنق المثانة أو سوء تطابق الأغشية الظهارية عند إجراء مفاغرة المثانة مع مجرى البول. ويؤدي تشنيف الأغشية الظهارية والحفاظ على اتساع مناسب لعنق المثانة (قطر أكثر من ٢٨ وحدة فرنش) إلى تقليل حدوث هذه المضاعفة الشكل رقم (٣٩). ولا توجد أدلة على أن المحافظة على عنق المثانة يؤدي، على المدى البعيد، إلى شفاء مبكر أو أفضل من سلس البول^(٢٠٩)، ولكن خطورة وجود خلايا سرطانية في حواف القطع على نسيج بروتاتيني متبقي تكون أكبر بكثير.

وتعتمد استعادة التحكم في البول بشكل رئيس على سلامة آلية الصمام البولي القاصي. ويؤدي الجرّ الشديد للبروستاتا إلى شد وتمدد قناة البول. ويؤدي قص الأنسجة خلف رأس البروستاتا أو وضع غرز عميقة في قناة مجرى البول إلى تقصير طولها الوظيفي ويزيد من فرص حدوث سلس البول^{(١٣٥)، (١٩٦)}.

طرق تجنب بقاء خلايا سرطانية في حواف القطع الجراحي

إن وجود خلايا سرطانية في حافة القطع الجراحي يدل على أن السرطان لم يتم استئصاله بصورة كاملة وهذا يرتبط جوهرياً مع نسبة خطورة عالية لرجعة السرطان (١٢٩)، (١٥٧)، (١٩١)، (١٩٧)، (٢١٠).

وتنشأ حواف القطع الإيجابية لوجود خلايا السرطان من تسليخ ورم سرطاني في المحفظة (غلاف البروستاتا) أو من تسليخ ورم سرطاني خارج المحفظة (غلاف البروستاتا) (٢١١). ويمكن تقليل خطورة حدوث هذين النوعين عن طريق استخدام أفضل التقنيات الجراحية. ويمكن للجراح أن يشاهد حافة البروستاتا مباشرة عند ارتدائه نظارات مكبرة. ويجب ضبط عملية التسليخ بحيث تتوافق مع التغيرات في حجم وشكل البروستاتا. يكون انتشار السرطان خارج المحفظة (غلاف البروستاتا) أكثر شيوعاً عندما تكون السرطانات كبيرة الحجم أو في مرحلة متقدمة؛ ويمكن تقدير ذلك من خلال جداول تحديد المراحل الجدول رقم (١٩)، والتحليل الدقيق لنتائج الخزعات المنهجية، وإجراء الفحوصات التصويرية المثلثية (١٥٥).

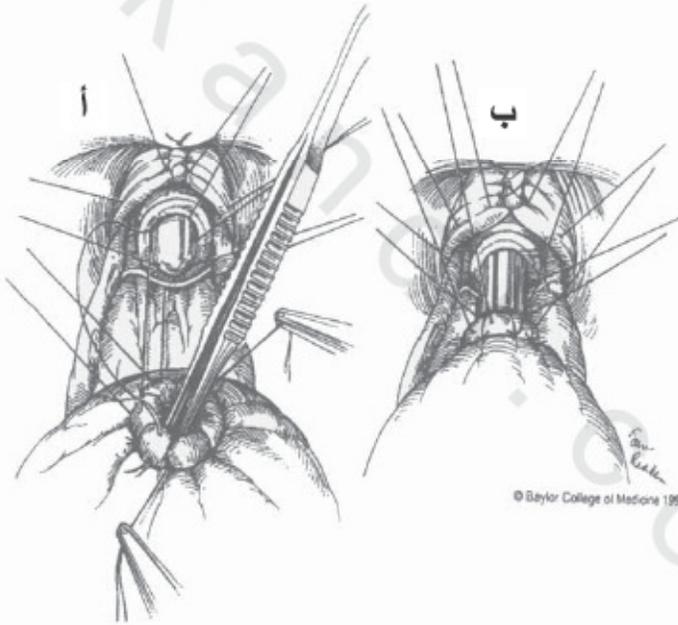
ولتفادي التسليخ داخل غدة البروستاتا، يجب اتباع الخطوات الأساسية التالية:

- ١- التسليخ العرضي بمنطقة تجمع الوريد الظاهري من الناحية السفلية. ٢- التسليخ الواسع حول رأس البروستاتا خاصة من الناحية الخلفية. ٣- التسليخ العرضي بمنطقة عنق المثانة فوق البروستاتا.

إن الربط الخياطي للتجمع الوريدي الظهري من الناحية القاصية قبل إجراء القطع قد يجبر الجراح على قطع التجمع قريباً - أكثر مما يجب - من السطح الأمامي للبروستاتا، مما يؤدي إلى بقاء خلايا سرطانية في حواف القطع إذا كان السرطان يقع في الناحية الأمامية.

ثم نقوم بتحرير، وعزل، ثم قطع التجمع الوريدي الظهري فوق سلك دليبي الشكل رقم (٣٣) ثم قص التجمع الوريدي الظهري قاصياً عن البروستاتا. وإذا كانت

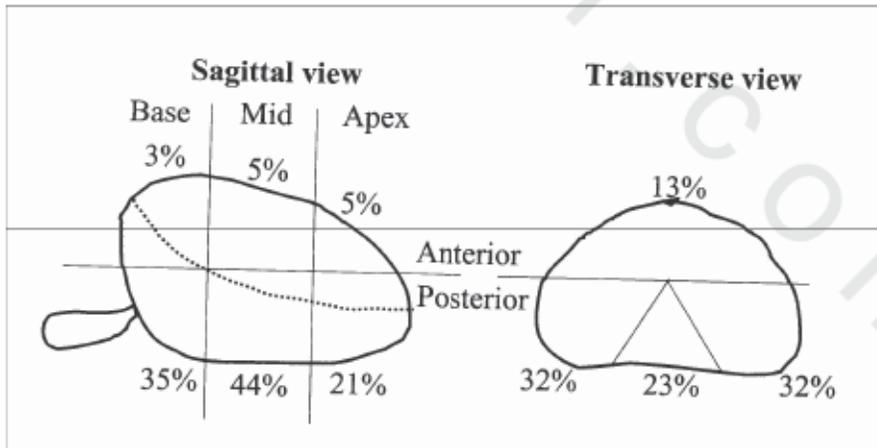
حواف القطع مشكوك فيها، فيمكن تأكيدها بواسطة قطاع جمدي من الطرف القاصي. ثم تتم خياطة التجمع الوريدي الظهرى أفقياً الشكل رقم (٣٤). ويجب أن يمتد التسليخ عند قمة البروستاتا بشكل واسع، خاصة حول الناحية الخلفية من القمة حيث تمتد القمة تحت الإحليل بدرجات متفاوتة جداً الشكل رقم (٣٥) (٢١١). وأخيراً، تؤدي المحاولات لزيادة فرص التحكم في البول من خلال الحفاظ على عنق المثانة (تسليخ قمع من أنسجة عنق المثانة إلى داخل الإحليل بمنطقة البروستاتا) إلى خطورة بقاء أنسجة من البروستاتا أو السرطان في حافة قطع المثانة الشكل رقم (٣٩) (٢٠٩).



الشكل رقم (٣٩). إكمال عملية المفاغرة: (أ) تتم يتم وضع ٤ غرز مفاغرة خلفية في المواقع المناسبة وبشكل عميق في عنق المثانة المثني، (ب) يتم تركيب القسطرة داخل المثانة وتكامل غرزتان أماميتان. تعدل طاولة العمليات من وضع الانثناء لتسهيل عملية إعادة بناء عنق المثانة والإحليل. تركيب قسطرة الشفط في كل واحدة من الحفر السدادية، ثم يتم سحب القسطرات في اليوم الثالث بعد العملية.

ولا يوجد هناك حد واضح بين البروستاتا وعضلات المثانة بمنطقة عنق المثانة، ومن ثم فإن التسليخ الواسع ضروري لتفادي حدوث حواف قطع إيجابية للخلايا السرطانية في هذه المنطقة.

ويحدث امتداد السرطان خارج المحفظة (غلاف البروستاتا) في الناحية الخلفية قرب الحزمة العصبية الوجيهة والمستقيم وعند الجزء الأوسط من البروستاتا أكثر من حدوثه عند القمة، أو الجزء الأمامي، أو عنق المثانة الشكل رقم (٤٠)، ولكن من الصعب تحديد الموقع الدقيق لامتداد السرطان خارج المحفظة (غلاف البروستاتا). وإضافة إلى الدراسات والفحوصات التي تجرى قبل العملية (مثل الفحص الشرجي للبروستاتا، ونتائج الخزعات، واختبارات مستضد البروستاتا المنوع (PSA)، والفحوص التصويرية)، والتي يجب أن تعرض بشكل بارز على صندوق العرض بغرفة العمليات، يتوجب على الجراح أن يحدد مواقع الأعصاب نسبة إلى البروستاتا أثناء العملية. ومع أنه قد يصعب رؤية السرطان أو جسسه أثناء إجراء العملية، إلا أنه يجب على الجراح أن يكون حساساً لأية مساحة فيها جزء محسوس أو التصاقات غير طبيعية بين الأعصاب والبروستاتا تعد دليلاً على امتداد السرطان.



الشكل رقم (٤٠). موقع ونسبة حدوث امتداد السرطان خارج المحفظة (غلاف البروستاتا) في عينات جراحات الاستئصال الجذري للبروستاتا.

وقد يفيد الاستخدام الواسع للقطاعات الجمدية في تأكيد امتداد السرطان إلى حواف العينات. ويعتبر استخدام المناورات التقنية المعقدة مدخلاً جانبياً للوصول إلى قمة البروستاتا الشكل رقم (٣٥) والاستئصال الكامل للغافة دينوفيلير الشكل رقم (٣٧). وإذا تم الحفاظ على الحزم العصبية الوعائية، فإن المواقع الحساسة للتسليخ تكون في الناحية الخلفية الوحشية عند القمة وعند القاعدة حيث تمتد فروع من الأعصاب تصاحبها أوعية دموية إلى داخل البروستاتا الشكلان رقما (١٤) و(٣٥)^(٢١٣). وعند الاشتباه في وجود امتداد للسرطان خارج المحفظة (غلاف البروستاتا) عند هذه المواضع، يجب توسعة التسليخ بحيث تتم إزالة طبقات عديدة من النسيج فيما وراء المحفظة (غلاف البروستاتا). وقد نجحنا في الحفاظ على الحزم العصبية الوعائية باستخدام هذا المدخل الجانبي، واستمر انخفاض نسبة حواف القطع الإيجابية على مدى الـ ١٥ سنة الماضية ($P = 0,04$) الجدول رقم (٢٣)^{(١٣٥)، (١٥٧)، (١٩١)، (٢٠٦)}.

الجدول رقم (٢٣). نسبة حدوث الحالات الإيجابية في حواف القطع الجراحي لدى مرضى مصابين بالسرطان في مرحلة T1-2 الذين أجريت لهم عملية الاستئصال الجذري للبروستاتا.

السنة	عدد المرضى	عدد حواف القطع الجراحي
٨٧-١٩٨٣	١٠٠	١٨
٨٩-١٩٨٨	١٠٠	٢٥
٩١-١٩٩٠	١٠٠	١٥
٩٢-١٩٩١	١٠٠	٨
٩٣-١٩٩٢	١٠٠	١٣
٩٤-١٩٩٣	١٠٠	١٣
٩٥-١٩٩٤	١٠٠	١٢
٩٦-١٩٩٥	١٠٠	١٥
١٩٩٧	١٠٠	٥
٩٨-١٩٩٧	١٠٠	٩
٩٩-١٩٩٨	١٠٠	١١
٢٠٠٠-١٩٩٩	١٠٠	١٣
٢٠٠١-٢٠٠٠	١٠٠	١٣
٢٠٠٢-٢٠٠١	٧٠	٥
المجموع الكلي	١٣٧٠	١٧٥ (١٣٪)

المضاعفات

المضاعفات المبكرة: مع التطورات والتحسينات الدقيقة في التخدير، والعناية الملائمة قبل العملية، وتطورات التقنيات الجراحية، أصبح الاستئصال الجذري للبروستاتا أقل ضرراً بكثير مما كان في العقود السابقة. وبمرور الزمن، انخفضت بدرجة ملحوظة كل من معدلات نقل الدم، وزمن إجراء العملية، والتنويم في العناية الفائقة، وفترة بقاء المريض في المستشفى، والمضاعفات الصغرى والكبرى، ونسبة الوفيات الناجمة عن جراحة استئصال الاستئصال الجذري للبروستاتا انظر الجدول رقم (٢٤) (٢٠٠٠).

وتتراوح معدلات الوفاة من ٠,١٦٪ إلى ٠,٦٦٪ في الجراحات الحديثة، وهي ترتفع مع تقدم العمر ووجود الأمراض الأخرى المصاحبة لسرطان البروستاتا (٢٠٠٢). وفي المراكز المتطورة، حدثت ١١ حالة وفاة من جراء العملية من بين ٣٨٣٤ حالة لرجال أجريت لهم عمليات (٠,٢٩٪). ومن واقع خبراتنا، بلغت نسبة الوفيات في اليوم الـ ٣٠ بعد عملية الاستئصال الجذري للبروستاتا على مدى السنوات الخمس الماضية ٠,٢٢٪ (ثلاثة رجال من بين ١٣٩٥ رجلاً)، ولم تحدث أي حالة وفاة منذ سنة ١٩٩٢م.

وتتفاوت كمية الدم المتوقع أن يتم فقدانها خلال عملية الاستئصال الجذري للبروستاتا، وهي التي تملي على الجراح استخدام برنامج نقل الدم الذاتي. وقد يحدث نزيف شديد مما يزيد من المضاعفات ويعقد عملية الإفاقة. ويؤدي بذل اهتمام خاص بالتقنية الجراحية إلى خفض التباين في فقدان الدم وتجنب المضاعفات الكارثية.

يبين الجدول رقم (٢٤) المضاعفات الأكثر شيوعاً قبل و/أو بعد العملية في العمليات الجراحية المعاصرة. وتحدث إصابات أو جروح المستقيم في أقل من ١٪ من

المرضى. وتعد العلاجات الإشعاعية السابقة للحوض، والجراحات السابقة في المستقيم، وعمليات تجريف البروستاتا السابقة بمثابة عوامل مهيئة لإصابات المستقيم. وتحدث معظم الإصابات أثناء تسليخ منطقة قمة البروستاتا، ويجب عدم إجراء الإصلاح إلا بعد الاستئصال الجذري للبروستاتا بصورة كاملة. وبعد ذلك، يتم تنظيف وغسل الجرح بكميات وفيرة من المحاليل، مع إعطاء المريض مضادات حيوية، ثم يتم إصلاح جدار المستقيم على طبقتين. ويجب توسعة العضلة العاصرة للشرج عند نهاية العملية. ويمكن وضع قطعة من غشاء الثرب ما بين مفاغرة المثانة والإحليل من جهة والمستقيم من جهة أخرى، ولكن هذا الإجراء لم يثبت أنه يقلل من خطورة تكوين الناسور. ويندر أن يلزم إجراء فتحة إخراج بشكل روتيني.

الجدول رقم (٢٤). نسب المضاعفات والوفيات الناتجة عن عملية الاستئصال الجذري للبروستاتا في مجموعة جراحية معاصرة.

مايو كلينيك (العدد=١٠٠٠)		جامعة واشنطن (العدد = ١٣٢٤)		المضاعفات
%	العدد	%	العدد	
٠	٠	٠,٢	٣	وفيات
٠,٦	٦	٠,٢	٣	إصابات المستقيم
٠	٠	—	—	فقر القولون
—	—	—	—	إصابات مجرى البول
٠,٧	٧	٠,٧	٩	احتشاء قلبي
٠,٦	٦	١,٧	٢٢	انضمام رئوي
١,٤	١٤	٠,٦	٨	التهاب وريدي/جلطة وريدية عميقة
٠,٥	٥	—	—	عدوى قبيحة
٠,٩	٩	١,٣	١٧	التهابات الجروح/انفتاح الغرز
—	—	—	—	فتق لمفاوي
—	—	٠,٦	٨	تسرب سوائل لمدة طويلة
—	—	٠,٣	٤	فقدان القسطرة قبل الأوان
٨٧	٨٧	—	—	ضيق عند منطقة المفاغرة

تابع الجدول رقم (٢٤).

مستشفى أولم (العدد ٤١٨)		مستشفى بيلار (العدد ٤٧٢)		المجموع الكلي (العدد ٣٢١٤)	
العدد	%	العدد	%	العدد	%
٥	١,٢	٢	٠,٢	٣٢١٤/١٠	٠,٣
١١	٢,٩	٣	٠,٦	٣٢١٤/٢٣	٠,٧
-	-	٠	٠	٠	٠
١	٠,٢	١	٠,٢	٨٩٠/٢	٠,٢
٣	٠,٧	٢	٠,٤	٣٢١٤/٢١	٠,٦
٦	١,٤	٥	١,٠	٣٢١٤/٣٩	١,٢
٧	١,٧	٦	١,٣	٣٢١٤/٣٥	١,١
-	-	٣	٠,٦	١٤٧٢/٥	٠,٣
١١	٢,٦	١٤	٢,٩	٣٢١٤/٥١	١,٦
٢٨	٦,٧	١٠	٢,١	٨٩٠/٣٨	٤,٣
-	-	٣	٠,٦	١٧٩٦/١١	٠,٦
-	-	٧	١,٥	١٧٩٦/١١	٠,٦
٣٧	٨,٩	٤٢	٩,٠	١٨٩٠/١٦٩	٨,٧

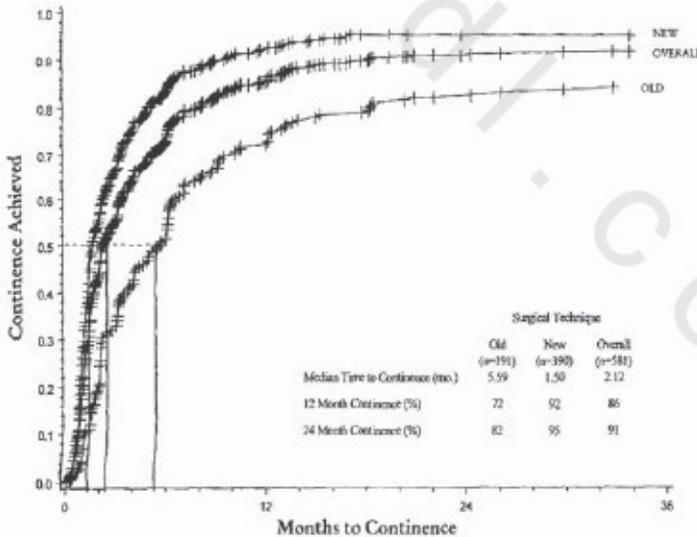
وتحدث مضاعفات الجلطة الوريدية العميقة والجلطة الرئوية في حوالي ١,١% و ١,٢% على التوالي من المرضى الذين تجرى لهم عمليات الاستئصال الجذري للبروستاتا؛ ولا توجد أدلة تشير إلى أن مضادات التجلط أو استخدام أجهزة الضغط الهوائي يمكن أن تمنع هذه المضاعفات. ويؤدي استخدام الهيبرين ذي الوزن الجزيئي المنخفض إلى زيادة خطورة النزيف والفتق اللمفاوي، دون أن تكون له فوائد مؤكدة. ويمكن إن يؤدي تحريك المريض في وقت مبكر، وقصر فترة التنويم في المستشفى، واستخدام التخدير خارج الجافية إلى خفض معدلات حدوث الجلطات.

المضاعفات المتأخرة

ضيق منطقة المفاغرة: ذكرت حالات التضيق بمنطقة المفاغرة في نسبة تتراوح من ٠,٥٪ إلى ٩٪ من المرضى، ووجدت إحدى الدراسات المسحية الحديثة أن ١٥٪ من بين ٣٣٧ مريضاً حدثت لديهم مشكلة التضيق بمنطقة المفاغرة خلال السنة الأولى بعد العملية^(٢١٤). وقد تساهم عمليات سابقة لتجريف البروستاتا بالمنظار، وزيادة كميات الدم المفقودة أثناء العملية، وتسرب البول خارج منطقة المفاغرة في حدوث الضيق^(٢١٥). ويؤدي أي عامل مؤثر على مطابقة الأغشية الظهارية مع بعضها إلى زيادة خطورة حدوث التضيق الغشائي بمنطقة المفاغرة. ونادراً ما تكون التوسعة البسيطة فعالة، باستثناء حالات التضيق البسيط. وتتطلب معظم حالات التضيق بمنطقة المفاغرة إجراء قطع بالمشروط البارد (شق الإحليل بالمشاهدة) وذلك للحفاظ على مجرى كافٍ لتدفق البول^(٢١٦).

سلس البول: يظل سلس البول أحد أكثر المضاعفات إزعاجاً من جراء هذه العملية. وفي التقارير المنشورة، تتفاوت معدلات حدوث سلس البول بدرجة كبيرة. وفي دراسة مسحية أجريت في المستشفيات على المستوى الوطني^(٢١٧)، تبين أن ١٩٪ من بين ١٧٩٦ رجلاً كانوا يتحكمون في التبول قبل العملية قد استخدموا الحفاظات يومياً بعدها، وأن ٣,٦٪ منهم كانوا يعانون من سلس كامل في البول بعد العملية. وفي دراسة أجرتها المعاهد الوطنية للصحة على نتائج سرطان البروستاتا^(٢١٨)، ذكر أن ٨,٥٪ من الرجال كانت إصابتهم بسلس بول "شديد" لمدة سنتين أو أكثر بعد العملية. وقد لوحظ في التقارير الواردة من غالبية داخل المراكز ذات الخبرات الواسعة في جراحة الاستئصال الجذري للبروستاتا حدوث سلس البول بجميع درجاته لدى ١٠٪ من المرضى، مع حدوث حالات سلس بول شديدة لدى أقل من ٢٪ من المرضى^(١٩٦). وعلى الرغم من وجود معدلات سلس البول العالية نسبياً التي وردت في الدراسات المسحية على المرضى، فإن معظم هؤلاء كانوا يعانون من مضايقات بسيطة من جراء هذه المضاعفات وكانوا راضين تماماً عن العلاج الذي يعطى لهم^(٢١٨، ٢١٩).

وفي حالاتنا المعاصرة (منذ سنة ١٩٩٠م)، كان متوسط زمن الشفاء واستعادة التحكم في البول ١.٥ شهر الشكل رقم (٤١)^(١٩٦). وبعد سنة واحدة أصبح ٩٢٪ من المرضى يتحكمون في البول، وبعد سنتين أصبح ٩٥٪ منهم يتحكمون في البول. وباستخدام تحليل المتغيرات متعدد المتغيرات الجدول رقم (٢٥)، قمنا بإجراء تقييم حول إمكانية أن تكون المرحلة المرضية، أو حجم البروستاتا، أو كمية الدم المفقودة أثناء العملية، أو وجود ورم يمكن جسده قرب القمة، أو حدوث نزيف بعد العملية، أو عمر المريض، أو وزنه، أو تاريخ إجراء علاج "عملية تجريف بروستاتا بالمنظار"، أو حدوث تضيق في منطقة المفاغرة قد أثر على التحكم في البول بعد العملية. وقد تبين أن استعادة التحكم في البول يتناسب مع صغر السن، وعدم وجود تضيق، والحفاظ على الحزمة العصبية الوعائية، ودقة وحساسية طريقة إجراء العملية الجراحية^(١٩٦) يمكن أن تفسر (بالإضافة إلى عوامل الخطورة الأخرى) التفاوت الكبير في استعادة التحكم في البول في العديد من الحالات.



الشكل رقم (٤١). الاحتمالات الحقيقية لتحقيق التحكم بالبول لمجموعة كاملة من ٥٨١ مريضاً وبالنسبة لتقنيات المفاغرة القديمة (العدد ١٩١) والجديدة (العدد ٣٩٠).

الجدول رقم (٢٥). تحليل وحيد المتغير ومتعدد المتغيرات لعوامل الخطورة لحدوث سلس بول بعد جراحة الاستئصال الجذري للبروستاتا.

قيمة "p"		عامل الخطورة
تحليل أحادي المتغير	تحليل متعدد المتغيرات	
٠,٠٠٢	غير موجود	وزن المريض
		أعراض في المسالك البولية السفلية (لا تتطلب علاج)
٠,٠٠٤	٠,١١١	انسدادية
٠,٦٢٤	٠,١٨٦	تهيجية
٠,٤٤١	٠,٢٥٠	حجم البروستاتا من خلال التصوير بالموجات فوق الصوتية
٠,٠٠١	٠,٣٤٩	الاستئصال الجذري للبروستاتا بالمنظار عبر الإحليل (نعم أو لا)
٠,٠٠١	٠,١٥٨	المرحلة السريرية T1c/T2a/T2b/T2c/T3/T1a,b
٠,٢٨٩	٠,٧٠٧	الورم يمكن جسسه عند القمة
٠,٠١٦	٠,٨٢٩	فقدان الدم أثناء العملية
٠,٥٧٧	٠,٦٤٧	فقدان الدم بعد العملية (وجود/عدم وجود نزيف هام سريرياً)
٠,٣١٠	٠,٧٣٣	المرحلة المرضية (محصورة، EEC مقابل SVI ، LN+
٠,٠٠١	٠,٠١٥	استئصال الأعصاب (لا شيء مقابل جانب واحد مقابل جانبيين)
٠,٠٠١	٠,٠١٥	تضييق المفاغرة (نعم أو لا)
٠,٠٠١	٠,٠٠٠١	عمر المريض (مستمر)
٠,٠٠١	٠,٠٠٠١	تقنية إجراء المفاغرة (قديمة أو جديدة)

ECE : انتشار خارج المحفظة (غلاف البروستاتا) ، SVI : انتشار في الحويصلات النوية ، LN+ : عقدة لمفاوية إيجابية.

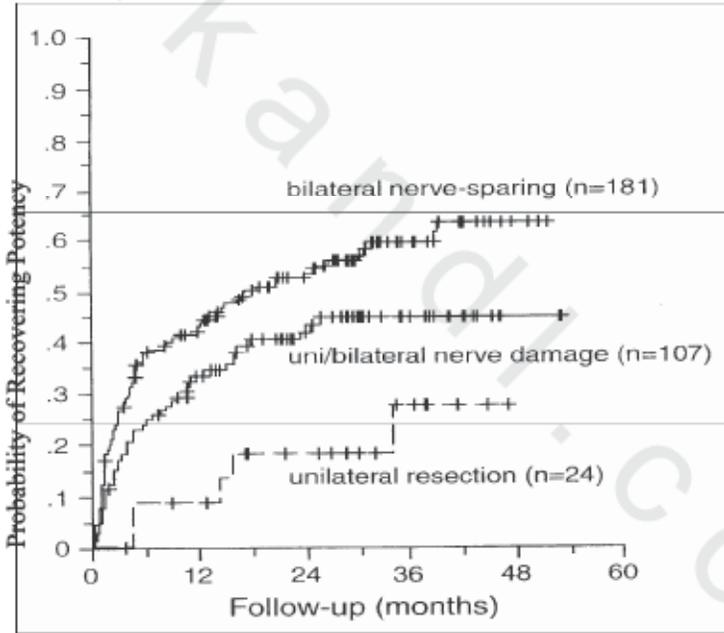
ويجب تشجيع المرضى على إجراء تمارين عضلات قاع الحوض (تمارين كيجيل) بعد سحب القسطرة إذا لاحظوا أي تسرب في البول. إن الجمع بين هذه الطريق والمعلومات الراجعة الحيوية يمكن أن تكون مفيدة بالنسبة لبعض المرضى الذين يعانون من سلس بسيط في البول.

ويعد التحسن التلقائي في سلس البول أمراً مألوفاً، وقد يستغرق مدة ستة أو سنتين بعد الجراحة^(١٩٦). وإن الآلية الوظيفية لهذا التأخر في استعادة السيطرة على البول ليست واضحة، ولكن من الناحية السريرية، يفضل تأخير أي إجراء جراحي لعلاج سلس البول لمدة سنة واحدة على الأقل بعد جراحة استئصال البروستاتا.

وبالنسبة للرجال الذين يعانون من سلس بول متواصل بعد جراحة استئصال البروستاتا، يجب البحث عن السبب. وقد يحدث سلس البول الطفحاني بسبب زيادة الامتلاء نتيجة تقلصات أو تقفُّع عنق المثانة، مما يؤدي إلى نزول البول على شكل تنقيط بطيء ومتقطع أحياناً. ويتم التشخيص من خلال منظار المثانة اللين والقياسات بالموجات فوق الصوتية لكمية البول المتبقي في المثانة. فإذا لم يوجد تضيق في منطقة المفاغرة، يجب إجراء تقييم لديناميكية البول؛ فقد يحدث في أحوال نادرة إصابة الرجال بخلل في عمل المثانة يمكن علاجه بمضادات الكولين، بدلاً من الإصابة بعدم كفاءة صمام المثانة. أما سلس البول الناتج عن عدم كفاءة صمام المثانة، فيجب علاجه بحقن مواد مكبرة للحجم أو تركيب صمام مثانة صناعي.

وظيفة الانتصاب: عند الحفاظ على كل من العصبين الكهفيين، فإن عملية الانتصاب سوف تعود إلى طبيعتها بعد ٤ إلى ٦ شهور في المتوسط لدى معظم الرجال الذين كانت لديهم وظائف انتصاب طبيعية قبل العملية^{(١٩٨)، (٢٠٨)، (٢٢٠)}. إلا أن زمن الاستعادة يتفاوت كثيراً، ويتراوح من أيام إلى سنوات بعد العملية. إن استعادة

الانتصاب حساسة جداً للتغيرات الدقيقة الحاذقة في طريقة إجراء العملية الجراحية^(١٣٥)،^(١٩١)،^(١٩٤). وتعتمد استعادة الانتصاب على عمر المريض، ونوعية الانتصاب الموجودة قبل العملية، ودرجة الحفاظ على الحزمة العصبية الوعائية الشكل رقم (٤٢)، والجدول رقم (٢٦)^{١٩٨}. ووفقاً لنتائج تحاليل المتغيرات المتعددة، يؤدي القطع الواسع لإحدى الحزم العصبية الوعائية إلى تقليل فرصة استعادة الانتصاب بحوالي ٥٢٪ إلى ٨٩٪^(١٩٨)، ٢٠٨، ٢٢٠. إلا أن هذه النتائج المأخوذة من مراكز طبية مرموقة لم تتكرر في الدراسات التي أجريت على مجموعات من المرضى^(٢١٨، ٢١٩).



الشكل رقم (٤٢). استعادة الانتصاب لجميع المرضى، بغض النظر عن العمر والقدرة الجنسية السابقة، بعد الاستئصال الجذري للبروستاتا وذلك بحسب درجة الحفاظ على الحزم العصبية الوعائية.

الجدول رقم (٢٦). احتمال تحسن خلل وظيفة الانتصاب بانقضاء ٣٦ شهر بعد العملية بالنسبة للرجال الذين تم لديهم الحفاظ على العصب في الناحيتين.

نسبة الاحتمالات (%)			
القدرة الجنسية قبل العملية	العمر ٦٠ سنة أو أصغر	العمر ١, ٦٠-٦٥	العمر أكبر من ٦٠ سنة
انتصاب كامل	٧٦	٥٥	٤٩
انتصاب كامل نقص حديثاً	٥٩	٣٩	٣٥
انتصاب جزئي	٤٩	٣١	٢٧

السيطرة على السرطان بعد الاستئصال الجذري للبروستاتا

يمكن استخدام عدة نقاط نهائية سليمة لتقييم نتائج علاج سرطان البروستاتا الموضعي: المعدلات الكلية للبقاء على قيد الحياة، ومعدلات البقاء على قيد الحياة الخاصة بالسرطان، وعدم وجود سرطان انتقالي أو موضعي أو أي رجعة، وعدم وجود رجعة كيميائية حيوية يتم إثباتها عند عدم اكتشاف مستويات مستضد البروستاتا المانوع (PSA) في مصل الدم^{(١٢٩)، (١٣٩)، (١٦٥)، (٢٢١)، (٢٢٢)}. إن ارتفاع مستويات مستضد البروستاتا المانوع (PSA) في مصل الدم يسبق النكسة السريرية بـ ٨ سنوات تقريباً، وهي المؤشر الأكثر حساسية لنتائج العلاج.

إن معدلات حالات عدم تفاقم السرطان بعد الاستئصال الجذري للبروستاتا خلف العانة، والمستقاة من عدة حالات حديثة تم تلخيصها في الجدول رقم (٢٧)، أظهرت أن حوالي ٧٠٪ إلى ٨٠٪ من المرضى بعد خمس سنوات، و ٥٠٪ إلى ٧٥٪ من المرضى بعد عشر سنوات، و ٦٥٪ إلى ٧٠٪ بعد ١٥ سنة لم يوجد أي دليل على وجود السرطان لديهم، كما ثبت عند عدم اكتشاف مستويات مستضد البروستاتا المانوع (PSA) في مصل الدم^{(١٢٩)، (١٣٩)، (٢٢١)، (٢٢٣)، (٢٢٤)}. وفي مجموعتنا المكونة من ١٠٠ مريض في مرحلة (T1-2 NX MO)، والذين تم علاجهم فقط عن طريق الاستئصال الجذري للبروستاتا خلال منطقة خلف العانة بين عامي ١٩٨٣ و ١٩٨٧

(الشكل ١٢٢)، كانت معدلات عدم تفاقم السرطان لديهم بعد خمس سنوات وعشر سنوات ٧٨٪ و ٧٣٪ على التوالي^{١١٩}. وقد أصيب قلة من المرضى برجعة بعد سبع سنوات، ولذلك فإن معدل عدم تفاقم السرطان بعد خمس سنوات من إجراء العملية يعد طريقة معقولة لتقدير نسبة المرضى الذين يظلون بدون إصابة بالسرطان.

الجدول رقم (٢٧). معدلات عدم حدوث تفاقم في السرطان خلال خمس سنوات وعشر سنوات في مرضى أجريت لهم عملية استئصال جذري خلف العاني للبروستاتا وذلك بالنسبة للمراحل السريرية T1 و T2 من سرطان البروستاتا.

المجموعة	مرضى	متوسط	المتابعة	المرحلة	معدل عدم تفاقم المرض (%)
	عدد السنوات	العمر	(شهر)	السريرية	١٠ سنوات
		(سنة)	(متوسط	(تكرار العدد+)	١٥ سنة
			النطاق)		
جامعة UCLA (١٢٣)	٦٠١	٦٣,٥	٣٤	T1-2, NO	٦٩
	(١٩٧٢-١٩٢٢)				٤٧
مستشفى مايو (١٢٤)	٣١٧٠	٦٠-٦٥	٦٠	T1-2, NX(+N% 11)	٧٠
	(١٩٦٦-١٩١٦)				٥٢
والش (١٢٥)	١٦٢٣	٦٠-٥٩	٦٠,٤	T1-2, NX(+N% 7)	٧٠
	(١٩٨٢-١٩٥٠)		(١٢-)		٦٨
			(١٥٦)		
كاتالونسا +٢٢٤	١٧٧٨	٧٠-٦٣	٤٨	T1-2, NX (+N% 17)	٧٨
	(١٩٩٣-١٩٧٠)				-
هال (١٢٦)	١٠٠٠	٧٠-٦٢	٥٣,٢	T1-2, NX (+N% 6,9)	٧٥
	(١٩٨٣-١٩٨٠)		(١٧٠-١)		٧٥

PSA: مستضد البروستاتا المنوع، UCLA: جامعة كاليفورنيا، لوس أنجلوس.

** مرضى تلقوا علاج إشعاعي قبل التأكد من رجعة مستضد البروستاتا المنوع (PSA).

عوامل الخطورة لتفاقم المرض بعد الاستئصال الجذري للبروستاتا
عوامل تطور المرض سريريا: المرحلة، والدرجة، ومستوى مستضد البروستاتا
المنوع (PSA): إن عدم ظهور المرض بعد الاستئصال الجذري للبروستاتا له صلة

بعوامل ما قبل العملية (سريرية) الشكل رقم (٢٢ ب ، د ، ح) وعوامل ما بعد العملية (مرضية) الشكل رقم (٢٢ هـ ، ز) (١٠٥)، (١٢٩)، (١٣٩)، (٢٢٤). وفي التحليلات الإحصائية متعددة المتغيرات، كانت عوامل تطور المرض المستقلة الوحيدة سريرياً هي المرحلة، والدرجة، ومستوى مستضد البروستاتا المنوع (PSA)، وكان عامل المرحلة هو الأضعف في هذه العلاقة الجدول رقم (٢٨) (١٢٩). كما أن الأورام التي تم العثور عليها فقط على أساس ارتفاع مستوى مستضد البروستاتا المنوع (PSA) في مصل الدم (T1c) كانت احتمالات تطورها جيدة (قابلة للشفاء). ورغم أهمية الدرجة الشكل رقم (٢٢ ج)، إلا أن المرضى الذين لديهم مجموع قيم جليسون من ٢-٦ في عينة الخزعة كان لديهم تحسن بنفس الدرجة؛ بينما كانت تطورات المرض سيئة لدى المرضى الذين لديهم أورام سيئة التمايز (نمط جليسون ٤ إلى ٥ أو مجموع قيم جليسون ٧-١٠) (١١٥)، (١٢٥).

الجدول رقم (٢٨). تحليل المتغيرات المتعددة لخطورة تفاقم السرطان استناداً إلى المؤشرات السريرية قبل العملية وحدها وعلى المعايير السريرية والمرضية النسيجية مجتمعين.

المتغير	الخطورة النسبية (٩٥٪ مستوى ثقة)	قيمة P
المؤشرات السريرية قبل العملية		
المرحلة السريرية		٠.٠٧١.
T1a ، B مقابل T1c		NS<0.6
T1c مقابل T2a		NS<0.1
T1c مقابل T2b	٢,٤٧ (١,٥٢-٤,٠٣)	0.0003
T1c مقابل T2c	١,٩١ (١,٠٦-٣,٤٢)	0.0304
قيمة جليسون من واقع الخزعة		NS(0.15)
٢-٤ مقابل ٥-٦		<0.0001
٥-٦ مقابل ٧	٢,٦٠ (١,٧٥-٣,٨٧)	<0.002
٥-٦ مقابل ٨-١٠	٣,٢١ (١,٧٢-٥٩٧)	>٠.٠٠١.
لو، (مستضد البروستاتا المنوع PSA) قبل العملية	١,٨٠ (١,٤٤-٢,٢٤)	

تابع الجدول رقم (٢٨).

قيمة P	الخطورة النسبية (٩٥٪ مستوى ثقة)	المتغير
(0.15)NS		المؤشرات السريرية والمرضية النسيجية
(0.12)NS		المرحلة السريرية
(0.25)NS		قيمة جليسون من واقع الخزعة
0.008		لو، مستضد البروستاتا المناوع (PSA) قبل العملية
0.0038	(٤,٥٨-١,٣٤)٢,٤٨	قيمة جليسون في عينات الاستئصال الجزري للبروستاتا
0.0038	(٤,٥٨-١,٣٤)٢,٤٨	٦-٥ مقابل ٦-٥
<0.001	(٩,٤٢-٢,١٩)٤,٥٥	٦-٥ مقابل ٨-١٠
0.0019		انتشار خارج المحفظة (غلاف البروستاتا)
0.110	(٣,٩٢-١,٢٠)٢,١٧	بؤري مقابل لا شيء
0.004	(٤,٧٤-١,٥٦)٢,٧٢	واضح مقابل لا شيء
<0.0001	(٦,٦٨-٢,٩٠)٤,٣٧	بؤري مقابل واضح حواف القطع الجراحي
<0.0001	(٤,٠١-١,٧٠)٢,٦١	إيجابي مقابل سلبي انتشار في الحويصلات المنوية
<0.0001	(٥,٢٠-٢,١١)٣,٣١	موجود مقابل غير موجود انتقال إلى الغدد اللمفاوية
<0.0001	(٥,٢٠-٢,١١)٣,٣١	موجود مقابل غير موجود

CE: فترة الثقة، NS: غير هام إحصائياً ($P < 0.05$)، مستضد البروستاتا المناوع (PSA): مستضد البروستاتا المناوع.

* كل تضاعف لمستوى مستضد البروستاتا المناوع (PSA) قبل العملية (زيادة مقدار وحدة واحدة في لو، مستوى مستضد.

البروستاتا المناوع (PSA) قبل العملية) أدت إلى زيادة في الخطورة النسبية لتفاقم السرطان بنسبة ١.٨٠.

وقد يكون مستوى مستضد البروستاتا المنوع (PSA) أكثر عامل له تأثير على تطورات المرض ، ولكن إمكانياته ضعيفة في التفرقة بين المرضى الذين مستويات مستضد البروستاتا المنوع (PSA) لديهم تتراوح بين ٢ - ١٠ نانو جرامات /مل.

عوامل تطور المرض: المرحلة، الدرجة، حجم الورم

تزودنا التحاليل المفصلة للعينات المأخوذة من البروستاتا المستأصلة جذرياً بمعلومات عن تطورات المرض أكثر دقة من تلك التي نحصل عليها عن طريق العوامل السريرية. وأكثر تلك العوامل قوة هو المرحلة المرضية النسيجية للسرطان الجدول رقم (٢٨) والشكل رقم (٢٢ هـ)^{(١٢٩)،(١٣٩)}. وإذا انحصر السرطان في البروستاتا، فإن نسبة ٨٥٪ إلى ٩٣٪ من المرضى سيقون بدون حدوث رجعة لمدة عشر سنوات. ومع ذلك، تعتمد تطورات المرض على الدرجة وعلى حالة حواف القطع الجراحي، ويتم تقييمها على أفضل وجه من خلال مخطط بياني يضم جميع هذه الصفات جنباً إلى جنب مع مستوى مستضد البروستاتا المنوع (PSA) قبل العملية^(١٦١).

وفي الوقت الحاضر، نجد ٦٠٪ إلى ٨٠٪ من المرضى لديهم سرطان محصور نسيجياً في البروستاتا. ومع ذلك، تتم السيطرة على أكثر من نصف السرطانات غير المحصورة بالاستئصال الجذري للبروستاتا^(١٢٩) الشكل رقم (٢٢ و)، بما في ذلك ٧١٪ لديهم انتشار خارج المحفظة (غلاف البروستاتا) (ECE)، و ٣٥٪ لديهم انتشار في الحويصلات المنوية (SVI) الشكل رقم (٢٢ هـ). وتؤيد هذه النتائج التأثير المفيد لاستئصال السرطان الموضعي كلياً. ومع ذلك، نادراً ما يشفى المرضى الذين انتقل السرطان لديهم في الغدد اللمفاوية، رغم أن فترة بقائهم على قيد الحياة لفترة طويلة، وهم مصابون بالسرطان، تكون جيدة^(١٥٤).

السرطانات سيئة التمايز

ربما كانت النتائج طويلة الأمد للعملية الجراحية بالنسبة للسرطانات من الدرجة العالية أكثر الأدلة إقناعاً على أن الاستئصال الجذري للبروستاتا يمكن أن يعطل التطور الطبيعي للمرض^(٢٢٥). وفي إعادة تحليل حالاتنا المنشورة سابقاً، قمنا بمتابعة ٢٣٠ مريضاً كانت درجات جليسون بالنسبة لهم تتراوح من ٧ إلى ١٠ من خلال عينات الخزعات بالإبر. في ٣٧ حالة منها، كان السرطان محصوراً نسيجياً في البروستاتا؛ وتطور المرض لدى ثلاثة مرضى فقط، من خلال المتابعة التي تراوحت من ١ إلى ٩ سنوات. إلا أنه في الحالات التي امتد فيها السرطان خارج البروستاتا، كان تدهور وتقدم المرض يحدث بسرعة.

حجم الورم

ذكر بعض الدارسين أن شدة وقابلية سرطان البروستاتا الغدي للانتشار ترتبط بدرجة وثيقة بحجم الورم^(٦٢). ولكن بعد إجراء التعديلات الملائمة لتأثيرات المتغيرات الأخرى، فإن حجم الورم لم يقدم أية معلومات إضافية حول تطورات المرض وإمكانات الشفاء سواء في حالاتنا أو الحالات التي عمل فيها غيرنا^(١٥٧)،^(٢٢٧). وحيث إن التقدير الدقيق لحجم الورم يتطلب تقنيات عالية، ويستهلك الوقت، ومرتفع التكلفة، وغير متوفر في كثير من المؤسسات والمراكز الطبية، فإن القياسات الروتينية له تبدو غير ضرورية.

حواف القطع الجراحي

إن الهدف الأساسي للاستئصال الجذري للبروستاتا هو إزالة كل السرطان بالكامل. وتحدث حالات الفشل في هذا النوع من العلاج لأن السرطان يكون قد انتشر قبل العملية (تقدير المرحلة بأقل مما هي عليه فعلاً)، أو لأن الورم الموضعي لم يتم استئصاله بصورة كاملة.

وقد وردت تقارير عن وجود حواف القطع الجراحي الإيجابية (أحد المؤشرات على استمرار وجود السرطان الموضعي) لدى ١٠٪ إلى ٦٨٪ من المرضى^{(١٩١)، (١٩٧)، (٢١٠)}. وقد تزداد هذه النسبة في حالة الجراحة عن طريق منطقة العجان أكثر منها في حالة الجراحة عن طريق خلف العانة^(٢٢٨). وترتبط حواف القطع الجراحي الإيجابية بزيادة مقدارها ٢ إلى ٤ أضعاف في خطورة تفاقم المرض، خاصة الرجعة الموضعية الجدول رقم (٢٨) والشكل رقم (٢٢ ز)^(٢٢٩)، وذلك بغض النظر عن مستوى الانتشار خارج المحفظة (غلاف البروستاتا). ومن ثم، يجب بذل كل جهد ممكن لتقليل معدلات حواف القطع الإيجابية. ومن خلال تقدير موضع ومدى انتشار السرطان في البروستاتا قبل إجراء العملية، ومن خلال الاهتمام الدقيق وإتقان الخطوات الجراحية^{(١٣٧)، (١٥٩)، (٢٣٢)}، فإن الجراحين قد يتمكنوا من خفض معدلات حواف القطع الإيجابية إلى ١٠٪ أو أقل الجدول رقم (٢٣)^(١٥٧). وتتفاوت معدلات حواف القطع الإيجابية بدرجة كبيرة لدى مختلف الجراحين في المركز الواحد، حتى عندما يتم الضبط بالنسبة للمرحلة المرضية^{(١٩١)، (٢٣٠)}. وفي كلية بيلور للطب، كان معدل حواف القطع الإيجابية لدى ٣١ من الجراحين بالنسبة للمرضى الذين لديهم سرطان منتشر خارج المحفظة (غلاف البروستاتا) يتراوح من ٢٢٪ إلى ٤٤٪ (المتوسط ٣٠,٥٪).

ومن خلال التأكيد على أهمية استئصال السرطان بالكامل بأقصى قدر ممكن، تمكنا من خفض معدل حواف القطع الإيجابية لدى المرضى ذوي الخطورة العالية (تتراوح قيمة جليسون من خلال الخزعات من ٧ إلى ١٠، ومستوى مستضد البروستاتا المنوع (PSA) أكثر من عشرة نانو جرامات/مل) من ١٩٪ (١٩٨٣-١٩٩٧) إلى ٩٪ (١٩٩٨-١٩٩٩). وقد أظهرت الأدلة أن المعدلات المنخفضة لحواف القطع الإيجابي ترتبط بمعدلات أعلى للخلو من تطور السرطان خلال فترة خمس

سنوات بعد العملية، حتى عندما تكون عوامل الخطورة الأخرى متوازنة الجدول رقم (٢٨). على سبيل المثال، وصل معدل الخلو من السرطان خلال خمس سنوات بعد العملية لدى المرضى ذوي الخطورة المنخفضة (رقم جليسون ٢ إلى ٦، ومستوى مستضد البروستاتا المنوع (PSA) أقل من عشر نانو جرامات/مل) إلى ٩٧٪ في مجموعة مرضانا و ٨٠٪ في مجموعة المرضى التي أبلغ عنها كويليان وزملاؤه^(٢٣١). وكان الفرق الوحيد الظاهر بين المجموعتين هو انخفاض معدل حواف القطع الإيجابية في مجموعتنا (٣,٥٪) مقارنة بالمجموعة الأخرى (٣٩٪).

العلاج المساعد للمرضى ذوي الخطورة العالية

العلاج المساعد الجديد باجتثاث الأندروجينات: نظراً للاحتمالات الكبيرة لامتداد السرطان خارج البروستاتا في السرطانات الموضعية ذات الدرجة والمرحلة العالية، تم بذل محاولات لتخفيض مرحلة السرطانات، وخفض معدل حواف القطع الإيجابية، وتحسين السيطرة على السرطان على المدى البعيد من خلال العلاج المساعد باجتثاث الأندروجينات. إن مثل هذا التعديل الهرموني يمكن أن يقلل معدلات حواف القطع الجراحي الإيجابية من ٤٧٪ إلى ٢٢٪، ويخفض مستويات مستضد البروستاتا المنوع (PSA) بنسبة ٩٦٪، ويخفض حجم البروستاتا بنسبة ٣٤٪. ولكن خمس تجارب سويسرية عشوائية أخفقت في إظهار أي فرق في تفاقم السرطان على المدى البعيد، أو في معدلات البقاء على قيد الحياة الجدول رقم (٢٩)^(٢٣٢). وكثيراً ما يؤدي تطبيق العلاج الهرموني المساعد، قبل الاستئصال الجراحي، إلى حدوث تليف حول البروستاتا (مما يخفي التقسيمات الطبيعية للأنسجة)، وأيضاً انكماش في كتلة الورم يجعل من الصعب جسها أثناء الجراحة. ولا يبقى أمام الجراح إلا القليل من وسائل الإرشاد إلى كمية التسليخ المطلوبة والقطع اللازم عند الحزم العصبية الوعائية. ولا يزال

من غير المعروف حتى الآن إذا كان من الممكن النجاح في الحفاظ على القدرة على الانتصاب بعد العلاج الهرموني. وهذا العلاج الهرموني لا يجعل الجراحة أسهل ولا يقلل كميات الدم المفقوده أو خطورة نقل الدم، بل إنه قد يؤدي إلى إخفاء وجود حواف قطع إيجابية مما قد يؤدي إلى عدم إعطاء المريض العلاجات الإشعاعية المساعدة التي يحتاجها. وحتى تثبت بعض الفوائد لهذا العلاج الهرموني، يجب عدم استخدامه كبديل للطريقة الجراحية المثلى.

الجدول رقم (٢٩). نتائج دراسات عشوائية لنتائج العلاج الهرموني المساعد قبل جراحة الاستئصال الجذري للبروستاتا.

الدراسة	المرحلة السريرية	العدد	متوسط المتابعة (شهر)	معدل تزايد مستضد البروستاتا المناوع (PSA) (%)	الجراحة فقط	العلاج الهرموني المساعد قبل الجراحة
سولواي وزملاؤه ^{٢٨٨} (٢٠٠٢)	T2B	٢٨٢	٦٠	٣٢,٤	٣٥,٢	
كلوتز وزملاؤه ^{٣٣٣} (١٩٩٩)	T1-2	٢١٣	٣٦	٣٠,١	٤٠,٢	
فان بويل وزملاؤه ^{٣٥٩} (١٩٩٥)	T2B-3	١٣٠	٩	١٧,٠	١٤,٠	
ويتز وزملاؤه ^{١٩٩٧}	T2-3	٣٥٤	١٥	٢٣,٠١٩,٠		

PSA: مستضد البروستاتا المناوع.

العلاج الإشعاعي المساعد بعد الاستئصال الجذري للبروستاتا: ظلت فوائد العلاج الإشعاعي المساعد الذي يعطى فوراً بعد الجراحة للرجال ذوي الخطورة العالية

لرجعة السرطان موضعياً (الذين لديهم انتشار خارج المحفظة (غلاف البروستاتا)، وحواف قطع جراحية إيجابية، والانتشار في الحويصلات المنوية) موضع جدول طوال سنوات عديدة الجدول رقم (٣٠) ^{٢٣٣، ٢٣٥}. وقد أظهرت بعض الدراسات أن خطورة رجعة السرطان قد انخفضت بدرجة ملموسة، ولكن لم يكن هناك أي تأثير على انتقال السرطان لمناطق أخرى أو على معدلات البقاء على قيد الحياة ^{٢٣٦}. وبانتظار نتائج التجارب السريرية الملائمة، فإن هناك القليل من المبررات المنطقية لعلاج الانتشار الميكروسكوبي خارج المحفظة (غلاف البروستاتا) بصورة روتينية بالعلاج الإشعاعي، والسبب هو أن ٧١٪ من المرضى يظلون خالين من انتشار السرطان بفعل الجراحة وحدها الشكل رقم (٢٢). أما المرضى الذين لديهم انتشار في الحويصلات المنوية، فإنهم عادة يصابون بسرطان انتقالي في مواضع بعيدة أكثر من تعرضهم لرجعات موضعية ^(١٣٢). ويبدو أن العلاج الإشعاعي المساعد (في حالات المرضى الذين لديهم مستويات غير مقبولة لمستضد البروستاتا النواع (PSA)) هو الأكثر ملائمة للمرضى الذين لديهم حواف قطع إيجابية وذلك في غياب الامتداد إلى الحويصلات المنوية أو الغدد اللمفاوية، وذلك لاحتمال ترك بعض الخلايا السرطانية ضمن حقل الإشعاع. إلا أن ٣٣٪ إلى ٥٠٪ فقط من المرضى الذين لديهم حواف قطع إيجابية، والذين لا يتلقون العلاج الإشعاعي فوراً، ترتفع لديهم مستويات مستضد البروستاتا النواع (PSA) خلال عَشْر سنوات من العملية ^{(١٥٧)، (٢١٠)، (٢١١)}. ومع أن حواف القطع الإيجابية تعد عامل خطورة مرتفع لاحتمال رجعة السرطان، إلا أنها لا تثبت بصورة أكيدة حتمية رجعة السرطان أو أن السرطان الموضعي لم يتم استئصاله بالكامل (ترك جزء منه).

الجدول رقم (٣٠). نتائج العلاج الإشعاعي المساعد بعد جراحة الاستئصال الجذري للبروستاتا للمرضى ذوي الخطورة العالية لرجعة السرطان موضعياً

الدراسة	العلاج الإشعاعي	عدد المرضى	السيطرة الموضعية (%)	البقاء على قيد الحياة دون مرض (%)	النسبة الكلية للبقاء على قيد الحياة (%)
الياس وزملاؤه ^(٢٣٥)	+	٣١	٩٧	٦١	٨١
انتشير وزملاؤه ^(٢٣٤)	-	٧٩	٧٢	٤٧	٦٧
شفلين وزملاؤه ^(٢٦١)	+	٣٦	٩٢	٥٥	٦٢
شغلين وزملاؤه ^(٢٦١)	-	٦٠	٦٠	٣٧	٥٢
باولسون وزملاؤه ^(٢٣٢)	+	١٦	١٠٠	٦٤	٧٦
ماير وزملاؤه ^(٢٦٢)	-	٥٧	٧٢	٥٦	٨٠
	+	٤٨	-	٦٥	٩٥
	-	١١٦	-	٨٠	٥٧
	+	١٩	٩٦	٦٨	٦١
	-	٣٩	٦٩	٣٨	٥٧

التعامل مع حالات فشل العلاج

العلاج الإشعاعي بعد العملية لحالات ارتفاع مستضد البروستاتا المنوع (PSA)

بعد الاستئصال الجذري للبروستاتا:

إن رجعة السرطان بعد العملية غالباً ما يصاحبها أو يسبقها ارتفاع في مستوى مستضد البروستاتا المنوع (PSA) في مصل الدم. وإلى أن يصبح مستوى مستضد البروستاتا المنوع (PSA) أكثر من عشرة نانو جرامات/مل، فإن فحوصات التصوير الإشعاعي نادراً ما تثبت أو توضح مكان السرطان، سواء الموضعي أو البعيد. وتكون الرجعة الموضعية هي الأكثر احتمالاً للحدوث إذا كان السرطان الأصلي من الدرجة المنخفضة (قيمة جليسون ٢-٧) ومن مرحلة منخفضة أيضاً (عدم وصوله على الحويصلات المنوية أو الغدد اللمفاوية)، وذلك إذا تم اكتشاف مستوى مستضد البروستاتا المنوع (PSA) أول مرة بعد مدة تزيد عن سنتين من تاريخ إجراء العملية،

وكذلك إذا كان مستضد البروستاتا المانوع (PSA) يرتفع بمعدل بطيء (زمن وصوله إلى الضعف أكثر من عشة أشهر)^(١٣٣).

يجب أن يؤخذ العلاج الإشعاعي لمنطقة البروستاتا المستأصلة بعين الاعتبار عندما يبدأ مستوى مستضد البروستاتا المانوع (PSA) في الارتفاع، غير أن النتائج طويلة الأمد تبين حدوث فوائد متواضعة فقط. ويظهر لدى معظم المرضى (٨٠٪) انخفاض في مستوى مستضد البروستاتا المانوع (PSA) بفعل العلاج الإشعاعي، ولكن أقل من نصف هؤلاء المرضى تبقى لديهم مستويات مستضد البروستاتا المانوع (PSA) منخفضة بدرجة لا يمكن اكتشافها لمدة تزيد عن ثلاث سنوات بعد العلاج الإشعاعي. ولا يمكن أن يؤدي وجود عقيدة يمكن جسها أو نتيجة إيجابية لخزعة من منطقة المفاغرة إلى التنبؤ باحتمالات استجابة مستديمة للعلاج الإشعاعي^(٢٣٧). ويبدو أن أفضل مؤشرات التوقع هو مستوى مستضد البروستاتا المانوع (PSA) المطلق (أقل من ٢ نانو جرام/مل) ومعدل الارتفاع فيه^(٢٣٨)،^(٢٤١). وفي غياب السرطان المنتشر (الانتقالي)، يصبح العلاج الإشعاعي الطريقة المختارة للعلاج في حالات رجعة السرطان الموضعية التي يمكن جسها. ويمكن أن يؤدي العلاج المساعد باجتثاث الأندروجينات إلى زيادة معدل الاستجابة. ومع أن العلاج الإشعاعي يمكن أن يؤدي إلى التحكم في الرجعة الموضعية، إلا أن تأثيراته على مدة البقاء على قيد الحياة تبقى بحاجة إلى إثبات الجدول رقم (٣١).

الجدول رقم (٣١). مجموعة حديثة من المرضى الذين أجري لهم علاج إشعاعي إنقاذي بسبب مستويات مستضد البروستاتا المانع (PSA) مرتفعة و/أو رجعة سرطان موضعي يمكن جسها بعد عملية الاستئصال الجذري للبروستاتا.

عدد المرضى	عدد حالات الانتشار إلى (SVI) أو (LN+)	متوسط المتابعة (شهرياً)
٤٦	١٠ (٢٢٪)	٣٧
٤٨	١٢ (٢٧٪)	٢٦
٣٥	٦ (١٧٪)	٣٦ (متوسط)
٧٨	-	٢٥
٨٢	٣٥ (٤٣٪)	٣٩,٤ (متوسط)
٢٣	-	٤٦
١٧	٣ (٢١٪)	٢٢

PSA: مستضد البروستاتا المانع، SVI: انتشار في الحويصلات النوية، LN+: عقدة لمفاوية إيجابية.

الاستئصال الجذري الإنقاذي للبروستاتا في حالات ارتفاع مستوى مستضد

البروستاتا المانع (PSA) بعد العلاج الإشعاعي

يمكن أن يؤدي الاستئصال الجذري للبروستاتا إلى التخلص من السرطان المنتكس بعد العلاج الإشعاعي، إلا أن مضاعفاته كثيرة الحدوث. وقد أجرينا حوالي

١٠٠ حالة استئصال جذري إنقاذي لسرطانات بروتاتا مرتجعة (تمت معرفتها من خلال نتيجة الخزعة الإيجابية جنباً إلى جنب مع ارتفاع في مستوى مستضد البروستاتا المنوع (PSA) وانعدام الأدلة على وجود سرطان انتقالي) الجدول رقم (٣٢) (٢٤٣، ٢٤٢).

ومنذ سنة ١٩٩٥ م لم تحدث زيادة في متوسط كميات الدم المفقود، والحاجة إلى نقل الدم، ومتوسط مدة التنويم في المستشفى، والمضاعفات أثناء العملية أكثر مما يحدث في الحالات القياسية للاستئصال الجذري للبروستاتا. ويندر حدوث إصابات أو جروح في المستقيم، ولكن مضاعفات ضيق منطقة المفاغرة (٢٥٪) وسلس البول المتوسط إلى الشديد طويل الأمد (٣٦٪) هي أكثر شيوعاً مما يحدث في الحالات القياسية لاستئصال البروستاتا الجدول رقم (٣٣). ومن بين ٣٤ مريضاً أجريت لهم عمليات منذ سنة ١٩٩٥ م، تبين أن ٣٨٪ منهم حدث لديهم مرض متقدم نسيجياً (انتشار إلى الحويصلات المنوية و/أو سرطان انتقالي بالغدد اللمفاوية). وبالنسبة لمجموعة المرضى الكلية البالغ عددهم ٨٤ مريضاً، كانت نسبة احتمالات البقاء بدون رجعة لمدة عشر سنوات ٣٨٪، ومعدل البقاء على قيد الحياة ٨١٪ الشكل رقم (٤٣). ومن بين ٢١ حالة وفاة، كانت ٦ حالات فقط ناتجة عن سرطان البروستاتا (٢٤٣). وإذا بقي سرطان محصوراً في البروستاتا (٣٨٪)، أو كان مستوى مستضد البروستاتا المنوع (PSA) أقل من أربعة نانو جرامات/مل قبل إجراء جراحة استئصال البروستاتا الإنقاذية (الثانية)، كانت نسبة الخلو من عودة وتفاقم السرطان خلال عشر سنوات ٨٤٪ إلى ٩٥٪. ومرحلة بمرحلة، كانت السيطرة على السرطان مشابهة لنتائج عملية استئصال البروستاتا القياسية الشكل رقم (٢٢ ب، هـ). ومع أن عملية استئصال البروستاتا الإنقاذية تنطوي على تحديات فنية، إلا أنها تعطي نتائج سيطرة موضعية ممتازة على السرطان الراجع بعد العلاج الإشعاعي، ويمكنها القضاء على المرض جذرياً لدى نسبة

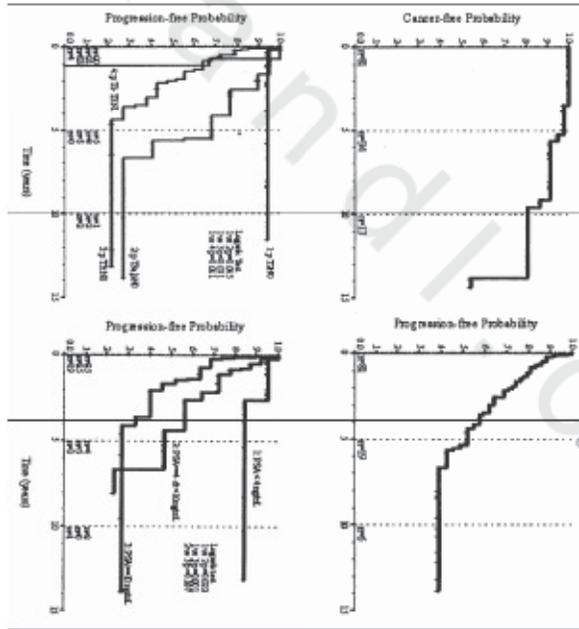
عالية من المرضى الذين يعالجون في المرحلة التي يكون فيها السرطان محصوراً في البروستاتا أو في الأنسجة المحيطة بها مباشرة. إن اختيار المرضى له أهمية قصوى في هذا المجال، فيجب أن يكون المريض بصحة عامة جيدة، ومتوسط حياته المتوقع يزيد عن عشر سنوات، ومصاب بورم موضعي ثابت من تحليل الخزعات، وليس لديه أدلة على وجود سرطان انتقالي. والأهم من ذلك كله، يجب معالجة المرضى المرشحين لجراحة استئصال البروستاتا الإنقاذية بأسرع وقت ممكن بعد أن يبدأ مستوى مستضد البروستاتا المنوع (PSA) في الارتفاع عن أدنى قيمة له.

الجدول رقم (٣٢). نتائج عملية الاستئصال الجذري للبروستاتا الإنقاذية للمرضى الذين عولجوا بالعلاج الإشعاعي.

الدراسة	العدد	المرحلة السريرية	معدل عدم التفاقم (%)	معدل عدم التفاقم سريرياً (%)	معدل البقاء على قيد الحياة مع السرطان المنوع (%)
غـيلار وزملاؤه ^(١١٧) (١٩٩٨)	٤٠	T2-3,N0	٤٧	٨٨	٥
أمليـنج وزملاؤه ^(١١٨) (١٩٩٩)	١٠٨	T1-N+	٧٠	٤٤	٩٠
واي وزملاؤه ^(١١٩) (٢٠٠١)	٨٤	T1-3,N0N+	٥٢	٣٩	٩٨

الجدول رقم (٣٣). مضاعفات جراحة الاستئصال الجذري للبروستاتا الإنقاذية.

الدراسة	العدد	كمية الدم المفقود المقدرة (مل)	التضييق (%)	إصابات المستقيم (%)	أخرى (%)	سلس بول شديد (%)
بونتيس وزملاؤه ^(٢٦٩) ١٩٩٣	٣٥	-	١١,٥	٦	٩	٢٨
جياير وزملاؤه ^(٢٦٧) ١٩٩٨	٤٠	١١٠٠	١٣	٧	١٧	٢٣
أملينج وزملاؤه ^(٢٦٨) ١٩٩٩	١٠٨	-	-	٦	-	٢٩
واي وزملاؤه ^(٢٤٢) ٢٠٠١						
١٩٩٤-١٩٨٤	٤٨	١٠٠٠	٥٠	١٢,٥	٢١	٢٨,٣
٢٠٠٠-١٩٩٥	٣٦	٩٥٠	٢٥	٠	٦	١٦,١



الشكل رقم (٤٣). معدلات البقاء على قيد الحياة وعدم حصول تفاقم للسرطان (ارتفاع مستضد البروستاتا المنوع (PSA) أو العلاج الهرموني) لعدد ٨١ مريضاً عولجوا بجراحة الاستئصال الجذري للبروستاتا الإنقاذية لعلاج سرطان راجع بعد العلاج الإشعاعي.

العلاج الهرموني (اجتثاث الأندروجينات)

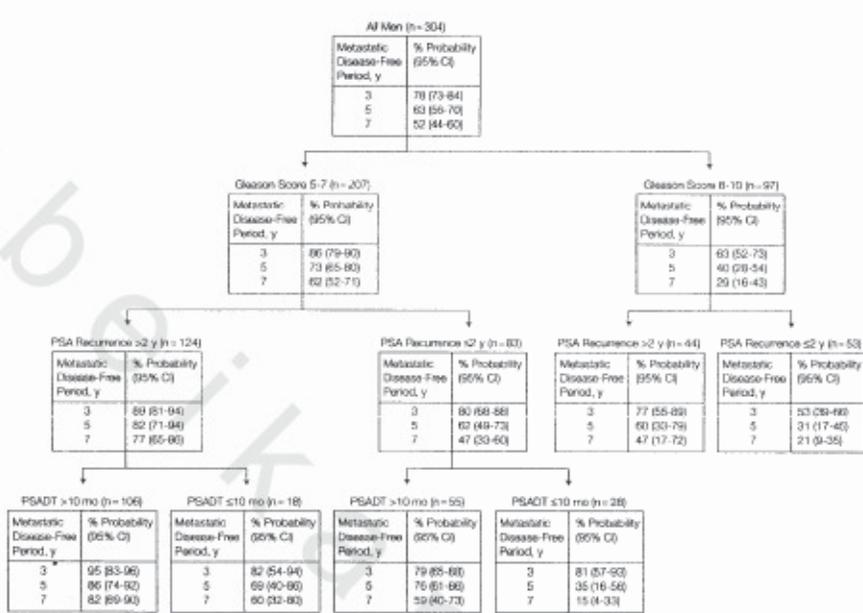
مع أن توقيت العلاج المساعد المجتث للأندروجينات لعلاج السرطان الراجع بعد عملية استئصال البروستاتا ظل موضع جدل لسنوات عديدة، إلا أن الدراسات الحديثة تشير إلى وجود ميزة للعلاج المبكر على العلاج المتأخر من حيث فترة البقاء على قيد الحياة. وقد أدى إعطاء العلاج المجتث للأندروجينات مبكراً بعد جراحة استئصال البروستاتا لمرضى لديهم غدد لمفاوية إيجابية^(٢٤٤)، أو إعطائه لمدة ثلاث سنوات جنباً إلى جنب مع العلاج الإشعاعي لعلاج سرطان موضعي في مرحلة متقدمة الشكل رقم (٤)^(٤٧)، إلى إطالة فترة البقاء على قيد الحياة بدرجة ملحوظة. ومع ذلك، يسبب العلاج المجتث للأندروجينات لفترة طويلة الكثير من الأعراض الجانبية المزعجة (مسامية العظام، نقص في الكتلة العضلية، وفقر الدم)؛ ولذلك نقوم بتأجيل هذا النوع من العلاج حتى يبدأ مستوى مستضد البروستاتا المناوع (PSA) في الارتفاع بسرعة (زمن وصول المستوى إلى الضعف أقل من ستة أشهر)، أو إلى أن يشير مستوى مستضد البروستاتا المناوع (PSA) المرتفع إلى قرب حدوث سرطان انتقالي.

علاج حالات ارتفاع مستوى مستضد البروستاتا المناوع (PSA)

بعد جراحة الاستئصال الجذري للبروستاتا، يجب أن تصبح مستويات مستضد البروستاتا المناوع (PSA) غير قابلة للكشف. وفي الغالب، تكون رجعة السرطان دائماً مسبوقه بارتفاع في مستوى مستضد البروستاتا المناوع (PSA). إلا أنه من غير الواضح كيف ومتى يجب معالجة المرضى الذين ترتفع لديهم مستويات مستضد البروستاتا المناوع (PSA). ونظراً لأن قياسات مستضد البروستاتا المناوع (PSA) لم تصمم لتكون دقيقة عند القيم المنخفضة، إلا أنه يجب على الأطباء أن يتحققوا أولاً من أن مستوى مستضد البروستاتا المناوع (PSA) يرتفع بشكل متواصل. والتعريف المتحفظ للارتفاع

المتواصل لمستوى مستضد البروستاتا المانوع (PSA) هو ٠,٤ نانو جرام/مل، ويرتفع في حالتين متواليتين على الأقل. وفي حالات نادرة، تنتج ارتفاعات طفيفة في مستوى مستضد البروستاتا المانوع (PSA) عن وجود نسيج بروستاتي حميد غير مستأصل. وفي مثل هذه الحالة، يستقر مستوى مستضد البروستاتا المانوع (PSA) عادة عند مستوى معين. وعلى العكس من ذلك، يؤدي السرطان إلى ارتفاع ثابت ومتواصل في مستوى مستضد البروستاتا المانوع (PSA). ويعتمد العلاج على ما إذا كانت الرجعة موضعية أو في مكان بعيد. وعادة ما تظهر الفحوصات التصويرية عدم وجود أي خلل لدى هؤلاء المرضى، رغم أن الصور بمسبار الأضداد وحيدة النسيلة تنطوي على بعض الأمل. وما لم يكن هناك كتلة يمكن جسها في الحفرة البروستاتية، فإن موضع الرجعة يصعب التحقق منه وتوثيقه.

وتوفر قياسات مستضد البروستاتا المانوع (PSA) المتكررة أفضل دليل فعال للعلاج. ورغم أن متوسط الزمن ابتداء من ارتفاع مستضد البروستاتا المانوع (PSA) إلى ظهور السرطان سريراً كان ثمان سنوات في إحدى الدراسات^(١٣٣)، إلا أن تلك الفترة تفاوتت تبعاً للاختلافات في شدة السرطان الأولي، والزمن الذي انقضى من إجراء العملية إلى اكتشاف الارتفاع في مستوى مستضد البروستاتا المانوع (PSA)، ومعدل الارتفاع في مستوى مستضد البروستاتا المانوع (PSA) الشكل رقم (٤٤). وبالنسبة للمرضى الذين تشير المرحلة النسيجية لأورامهم، ودرجتها، ومعدل ارتفاع مستوى مستضد البروستاتا المانوع (PSA) إلى حدوث رجعة في مكان آخر، فإن العلاج الهرموني يكون أكثر ملاءمة من العلاج الإشعاعي. ويمكن البدء فوراً في إعطاء العلاج المجتث للأندروجينات أو تأخيرها، ولكنه يجب أن يعطى قبل ظهور أعراض الرجعة^{(٤٧)، (٢٤٤)}.



الشكل رقم (٤٤). مخطط لعلاج مرضى لديهم ارتفاع متواصل في مستوى مستضد البروستاتا المتعدد (PSA) بعد الاستئصال الجذري للبروستاتا.

العلاجات التي ما تزال خاضعة للدراسة والتحري

تخضع أنواع أخرى من العلاجات للدراسة والتحري، ومنها العلاج بالتبريد، وتخفيض الحرارة، والعلاج بالجينات الوراثية؛ ولكن لم يسفر أي منها عن فعالية كافية أو درجة أمان معقولة تبرر النظر في استخدامه بجدية للرجال المصابين بهذا المرض. لم يثبت أن العلاج بالتبريد يمكن أن يزيل السرطان الموضعي بصورة كاملة، وقد كانت المضاعفات الناجمة عنه مزعجة ومنها فقدان القدرة على الانتصاب التي كانت متماثلة في جميع الحالات.

وفي العلاج الحراري المخفض لحجم السرطان عبر منطقة العجان، تستخدم الحرارة الناتجة عن موجات إشعاعية، أو موجات فوق صوتية، أو أشعة الميكروويف.

ولا تتوفر إلا القليل من الدراسات التي تقيّم درجة الأمان أو الفعالية على المدى البعيد. ومع أن التخفيض الموضعي للورم يبدو ممكناً إلا أن دور العلاج الموضعي لسرطان البروستاتا لم يتم تحديده بصورة مؤكدة.

العلاج الحراري بموجات الراديو فعال وآمن لعلاج بعض أنواع الأورام (مثل سرطان الخلايا الكبدية وسرطان العظام). وفي المرحلة الأولى من دراسة حول سرطان البروستاتا، تبين أن هذا العلاج آمن ولكن لا تتوفر دراسات حول فعاليته على المدى البعيد. ومع أن هذه الطريقة قد لا تكون هي المختارة لشفاء المرضى المصابين بسرطان بروتستة مبكر، إلا أنها قد تستخدم في علاج الرجعات الموضعية بعد العلاج الإشعاعي، أو لعلاج بؤر سرطانية صغيرة لدى رجال غير ملائمين للعلاج الجراحي أو العلاج الإشعاعي الخارجي^(٢٤٦).

وهناك طريقة علاجية أخرى هي العلاج بالموجات فوق الصوتية عالية الشدة المركزة على نقطة بعينها، وهي طريقة تستخدم فيها طاقة صوتية يتم توجيهها بواسطة التصوير بالموجات فوق الصوتية عبر المستقيم TRUS أو بواسطة الرنين المغناطيسي إلى نقطة محددة في البروستاتا، وتؤدي إلى اجتثاث حراري في النسيج المستهدف. إن التجارب السريرية التي تستخدم فيها أجهزة متوفرة على النطاق التجاري هي الآن في المرحلة الثانية، وقد تم فيها توثيق مستويات أمان عالية وبعض الفعالية العلاجية. وقد حاولت الدراسات الأولية اجتثاث بؤرة مركزة في نقطة معينة، ولكن في الدراسات الأكثر حداثة تم اجتثاث غدة البروستاتا بأكملها. وقد أثبتت قياسات مستضد البروستاتا المنوع (PSA) المتكررة ونتائج تحليل الخزعات المأخوذة بالإبرة استجابة جيدة لدى ٨٠٪ من المرضى، ولكن استمرارية هذه الاستجابات تبقى غير واضحة^(٢٥٠). وقد كانت معدلات حدوث المضاعفات مرتفعة، ومن بينها حدوث ناسور في المستقيم،

ولكن الخبرات المتراكمة والتحسينات التقنية أدت إلى التخلص تماماً من هذه المضاعفة لدى المرضى الذين لم يخضعوا لعلاج إشعاعي. ومن الشائع حدوث احتباس في البول، مع أنه مؤقت.

وهناك مدخل حديث للسيطرة على نمو السرطان، وهو العلاج بالجينات الوراثية، وهو مجال يتقدم بسرعة عالية. وقد تبين أن حقن الجينات العلاجية مباشرة في الخلايا السرطانية داخل الجسم الحي يمكن أن تعالج الأورام الصلبة بفعالية تامة. وفي أحد النظم، تم استخدام رموز إنزيم ثيمدين كاينيز من فيروس الهيريس سيمبليكس لإنتاج أنزيم يؤدي إلى فسفرة مثيل شق نووي وتحويله إلى وسيط فوسفوري يدخل بدوره في حامض DNA المنتج حديثاً؛ والسبب هو أنه يؤدي إلى إنهاء المزيد من الاستنساخ، ومن ثم يؤدي إلى موت الخلايا. وحيث إن خلايا الثدييات الطبيعية لا تمتلك هذا الأنزيم، فإن السمية الخلوية تعتمد على النجاح في إدخال هذا الجين، واستنساخه، وحدث عملية الفسفرة، وتخليق حامض DNA. وباستخدام خط خلايا ونماذج حيوانية لسرطان البروستاتا، أثبت هيرمان وزملاؤه^(٢٤٨) عملياً أن انتقال هذا المورث ومعالجة جانسيكلوفير أدت إلى اجتثاث الأورام.

وقد أكملنا المرحلة الأولى من دراسة أجريت على ثيمدين كاينيز المأخوذ من فيروس أدينو لعلاج أشخاص حدثت لديهم رجعة سرطان موضعية بعد العلاج الإشعاعي^(٢٤٨)، وقد ثبت أن هذا العلاج آمن عند إعطائه بالحقن المباشر في الورم. وقد كان الدليل على فعاليته ضد السرطان حدوث انخفاض في مستوى مستضد البروستاتا المنوع (PSA) بنسبة تزيد عن ٥٠٪ لدى ٣ من ١٨ مريضاً، وظل هذا الانخفاض مستمراً لمدة ٣ إلى ١٢ شهراً. وهناك أنواع أخرى من العلاج بالجينات، منها الفيروسات المحللة للأورام، ولكنها لا زالت تخضع للدراسة. ويستخدم بعضها منشطاً منوعاً للبروستاتا لتوجيه الفيروس لمناوغة الغدة (والورم).

شكر و عرفان

نشكر كل من إنجريد لوندري وبرينا نيكولز على المقالات والمساعدة الممتازة. وقد قدم العديد من زملائنا مقترحات قيمة لإخراج النص. ونشكر تحديداً الدكتور كيفين سلاوين من كلية يبلار للطب في هيوستن، والدكتور ألان ستابلتون من مستشفى التأهيل العام (داو بارك، جنوب أستراليا)، والدكتور فرحات عباس من كلية الطب بجامعة أغا خان (كراتشي، باكستان) على مساهماتهم السخية.

المراجع

- [1] Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 2000. *CA Cancer J Clin* 2000; 50: 7-33.
- [2] Scardino PT, Weaver R, Hudson MA. Early detection of prostate cancer. *Hum Pathol* 1992; 23: 211-22.
- [3] Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2001. *CA Cancer J Clin* 2001; 51 : 15-36.
- [4] Kattan MW, Cowen ME, Miles BJ. A decision analysis for treatment of clinically localized prostate cancer. *J Gen Intern Med* 1997; 12:299-305.
- [5] Kramer BS, Brown ML, Prorok PC, Potosky AL, Gohagan JK. Prostate cancer screening: what we know and what we need to know. *Ann Intern Med* 1993; 119: 914-23.
- [6] Woolf SH. Screening for prostate cancer with prostate-specific antigen: an examination of the evidence. *N Engl J Med* 1995; 333:1401-5.
- [7] Scardino PT. Early detection of prostate cancer. *Urol Clin North Am* 1989; 16: 635-55.
- [8] Hoeksema MJ, Law C. Cancer mortality rates fall: a turning point for the nation. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1706-7.
- [9] Hankey BF, Feuer EJ, Clegg LX, Hayes RB, Legler JM, Prorok PC, et al. Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer: Part I: Evidence of the effects of screening in recent prostate cancer incidence, mortality, and survival rates. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91 : 1017-24.
- [10] Kosary CL, Ries LAG, Miller BAY Hankey BF, Harras A, Edwards BK, editors. *SEER Cancer Incidence Public-Use Database, 1970-1980*. Bethesda (MD): National Cancer Institute; 1998.

- [11] Haenszel W, Kurihara M. Studies of Japanese migrants: I. Mortality from cancer and other diseases among Japanese in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1968; 40:43-68.
- [12] Cook LS, Goldoft M, Schwartz SM, Weiss NS. Incidence of adenocarcinoma of the prostate in Asian immigrants to the United States and their descendants. *J Urol* 1999; 161: 152-55.
- [13] Breslow N, Chan CW, Dhom G, Drury RA, Franks LM, Gellei B, et al. Latent carcinoma of prostate of autopsy in seven areas. *Int J Cancer* 1977; 20: 680-8.
- [14] Holund B. Latent prostatic cancer in a consecutive autopsy series. *Scand J Urol Nephrol* 1980; 14: 29-35.
- [15] Sakr WA, Grignon DJ, Crissman JD, Heilbrun LK, Cassin BJ, Pontes JJ, et al. High grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) and prostatic adenocarcinoma between the ages of 20-69: an autopsy study of 249 cases. *In Vivo* 1994; 8: 439-43.
- [16] Demark-Wahnefried W, Strigo T, Catoe K, Conaway M, Brunetti M, Rimer BK, et al. Knowledge, beliefs, and prior screening behavior among blacks and whites reporting for prostate cancer screening. *Urology* 1995; 46: 346-51.
- [17] Mebane C, Gibbs T, Horn J. Current status of prostate cancer in North American black males. *J Natl Med Assoc* 1990; 82: 782-8.
- [18] Polednak AP, Flannery JT. Black versus white racial differences in clinical stage at diagnosis and treatment of prostatic cancer in Connecticut. *Cancer* 1992; 70:2152-58.
- [19] Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration, estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941; 1: 193-7.
- [20] Barrett-Connor E, Garland C, McPhillips JB, Khaw KT, Wingard DL. A prospective, population-based study of androstenedione, estrogens, and prostatic cancer. *Cancer Res* 1990; 50: 169-73.
- [21] Ross R, Bernstein L, Judd H, Hanisch R, Pike M, Henderson B. Serum testosterone levels in healthy young black and white men. *J Natl Cancer Inst* 1986; 76: 45-8.
- [22] Moul JW, Sesterhenn IA, Connelly RR, Douglas T, Srivastava S, Mostofi FK, et al. Prostate-specific antigen values at the time of prostate cancer diagnosis in African-American men. *JAMA* 1995;274: 1277-8 1.

- [23] Kantoff P, Giovannucci E, Brown M. The androgen receptor CAG repeat polymorphism and its relationship to prostate cancer. *Biochim Biophys Acta* 1998; 1378: C1-C5.
- [24] Correa P. Epidemiological correlations between diet and cancer frequency. *Cancer Res* 1981;41:3685-90.
- [25] West DW, Slaterry MI. Adult dietary intake and prostate cancer risk in Utah: a case-control study with special emphasis on aggressive tumors. *Cancer Cause Control* 1991;2: 85-94.
- [26] Bosland MC, Oakley-Girvan I, Whittermore AS. Dietary fat, calories, and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:489-91.
- [27] Spitz MR, Strom SS, Yamamura Y, Troncoso P, Babaian RJ, Scardino PT, Wheeler T, Amos CI. Epidemiologic determinants of clinically relevant prostate cancer. *Int J Cancer* 2000; 89: 259-264.
- [28] Peto R, Doll R, Buckley JD, Sporn MB. Can dietary beta-carotene materially reduce human cancer rates? *Nature* 1981; 290: 201-8.
- [29] Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GAY Willett WC. Intake of carotenoids and retinol in relation to risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 1767-76.
- [30] Schwartz GG, Hulka BS. Is vitamin D deficiency a risk factor for prostate cancer? (Hypothesis). *Anticancer Res* 1990; 10: 1307-11.
- [31] Hanchette CL, Schwartz GG. Geographic patterns of prostate cancer mortality: evidence for a protective effect of ultraviolet radiation. *Cancer* 1992; 70: 2861-9.
- [32] Chan JM, Stampfer MJ, Ma J, Rimm EB, Willett WC, Giovannucci EL. Supplemental vitamin E intake and prostate cancer risk in a large cohort of men in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8: 893-9.
- [33] Heinonen OP, Albanes D, Virtamo J, Taylor PRY Huttunen JK, Hartman AM, et al. Prostate cancer and supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene: incidence and mortality in a controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:440-6.
- [34] Clark LC, Dalkin B, Krongrad A, Combs GF Jr, Turnbull BW, Slate EH, et al. Decreased incidence of prostate cancer with selenium supplementation: results of a double-blind cancer prevention trial. *Br J Urol* 1998; 81 : 730-4.
- [35] Smith JR, Freije D, Carpten JD, Gronberg H, Xu J, Isaacs SD, et al. Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genome-wide search. *Science* 1996; 274: 1371-4,

- [36] Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Walsh PC. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U SA* 1992; 89: 3367-71.
- [37] Xu J, Meyers D, Freije D, Isaacs S, Wiley K, Xusskern D, et al. Evidence for a prostate cancer susceptibility locus on the X chromosome. *Nat Genet* 1998; 20: 175-9.
- [38] Demark-Wahnefried W, Halabi S, Paulson DF. Serum androgens: associations with prostate cancer risk and hair patterning [Letter to Editor]. *J Androl* 1998; 19:631.
- [39] Howards SS, Peterson HB. Vasectomy and prostate cancer: Chance, bias, or a causal relationship? *JAMA* 1993; 269: 913- 14.
- [40] Bostwick DG, Cooner WH, Denis L, Jones GW, Scardino PT, Murphy GP. The association of benign prostatic hyperplasia and cancer of the prostate. *Cancer* 1992;70:291-301.
- [41] Rogers E, Eastham JA, Ohori M, Sariyuce O, Aihara M, Wheeler TM, et al. Impalpable prostate cancer: clinicopathological features. *Br J Urol* 1996; 77: 429-32.
- [42] Kelloff GJ, Boone CW, Crowell JA, Steele VE, Lubet R, Sigman CC. Chemopreventive drug development: perspectives and progress. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994; 3: 85-98.
- [43] Huggins C, Stevens RE Jr, Hodges CV. Studies on prostatic cancer: II. The effects of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Arch Surg* 1941; 43: 209-23.
- [44] Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG, Spaulding JT, Benson R, Dorr FA, et al. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *N Engl J Med* 1989; 321: 419-24.
- [45] Eisenberger MA, Blumenstein BA, Crawford ED, Miller G, McLeod DG, Loehrer PJ, et al. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 1998; 339: 1036-42.
- [46] Adolfsson J. Deferred treatment of low grade stage T3 prostate cancer without distant metastases. *J Urol* 1993; 149: 326-29.
- [47] Bolla M, Gonzalez D, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, et al. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med* 1997; 337: 295-300.
- [48] Abbas F, Scardino PT. The natural history of clinical prostate carcinoma. *Cancer* 1997; 80: 827-33.

- [49] Schmid HP, McNeal JE, Stamey TA. Observations on the doubling time of prostate cancer: the use of serial prostate-specific antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume. *Cancer* 1993; 71: 2031-40.
- [50] Fleming C, Wasson JH, Albertsen PC, Bany MJ, Wennberg JE. A decision analysis of alternative treatment strategies for clinically localized prostate cancer: Prostate Patient Outcomes Research Team. *JAMA* 1993; 269: 2650-8.
- [51] Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS, Johansson JE, Adolfsson J, Jones GW, et al. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med* 1994; 330: 242-8.
- [52] Scardino PT, Beck JR, Miles BJ. Conservative management of prostate cancer [letter]. *N Engl J Med* 1994; 330: 1831.
- [53] Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, Barry MJ. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280: 975-80.
- [54] Aus G, Hugosson J, Norlen L. Long-term survival and mortality in prostate cancer treated with noncurative intent. *J Urol* 1995; 154: 460-5.
- [55] U.S. Census Bureau. Statistical Abstract of the US: 2000. 118th ed. Washington, DC, 2000. Library of Congress 4-18089.
- [56] Smith DS, Humphrey PA, Catalona WJ. The early detection of prostate carcinoma with prostate specific antigen: the Washington University experience. *Cancer* 1997; 80: 1852-6.
- [57] Seidman H, Mushinski MH, Gelb SK, Silverberg E. Probabilities of eventually developing or dying of cancer: United States, 1985. *CA Cancer J Clin* 1985; 35: 36-56.
- [58] Whitmore W Jr. Expectant management of clinically localized prostatic cancer. *Semin Oncol* 1994; 21: 560-8.
- [59] Ohori M, Wheeler TM, Dunn JK, Stamey TA, Scardino PT. The pathologic features and prognosis of prostate cancers detectable with current diagnostic tests. *J Urol* 1994; 152: 1714-20.
- [60] Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA* 1994; 271: 368-74.
- [61] Montie JE, Wood D Jr, Pontes JE, Boyett JM, Levin HS. Adenocarcinoma of the prostate in cystoprostatectomy specimens removed for bladder cancer. *Cancer* 1989;63:381-5.

- [62] Stamey TA, Freiha FS, McNeal JE, Redwine EA, Whittemore AS, Schmid HP. Localized prostate cancer: Relationship of tumor volume to clinical significance for treatment of prostate cancer. *Cancer* 1993; 71 : 933-8.
- [63] Xodge KK, McNeal JE, Tennis MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* 1989; 142: 71-4.
- [64] Peller PA, Young DC, Marmaduke DP, Marsh WL, Badalament RA. Sextant prostate biopsies: a histopathologic correlation with radical prostatectomy specimens. *Cancer* 1995; 75: 530-8.
- [65] Goto Y, Ohori M, Arakawa A, Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT. Distinguishing clinically important from unimportant prostate cancers before treatment: value of systematic biopsies. *J Urol* 1996; 156: 1059-63.
- [66] Goto Y, Ohori M, Scardino PT. Use of systematic biopsy results to predict pathologic stage in patients with clinically localized prostate cancer: a preliminary report. *Int J Urol* 1998; 5: 337-42.
- [67] Stamey TA. Making the most out of six systematic sextant biopsies. *Urology* 1995; 45: 2-12.
- [68] DeConcini DT, Dillioglulugil O, Stapleton AMF, Kattan MW, Scardino PT. Is deferred definitive therapy a reasonable management strategy for clinically localized prostate cancer? [abstract]. *J Urol* 1996; 155: 649A.
- [69] Gohagan JK, Prorok PC, Knmer BS, Curnett JE. Prostate cancer screening in the Prostate, lung, colorectal and ovarian cancer screening trial of the National Cancer Institute. *J Urol* 1994; 152: 1905-9.
- [70] Cantrell BBI DeKlerk DP, Eggleston JC, Boitnott JK, Walsh PC.. Pathological factors that influence prognosis in stage A prostatic cancer: the influence of extent versus grade. *J Urol* 1981; 125: 516-20.
- [71] Catalona IVJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson ;\IS.c\ar dino PTI Flanigan RC, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: Results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994; 151: 1283-90.
- [72] Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Basler JW. Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening. *JAMA* 1993; 270: 948-54.
- [73] 73. Mettlin C, Murphy GP, Lee F; Littrup PJ, Chesley A, Babaian R, et al. Characteristics of prostate cancers detected in a multimodality early

- detection program: The Investigators of the American Cancer Society-National Prostate Cancer Detection Project. *Cancer* 1993; 72: 1701-8.
- [74] Smart CR. The impact of the U.S. Preventive Services Task Force guidelines on cancer screening: perspective from the National Cancer Institute. *J Gen Intern Med* 1990; 5: S28-S33.
- [75] Screening for prostate cancer: commentary on the recommendations of the Canadian Task Force on the Periodic Health Examination: the U.S. Preventive Services Task Force. *Am J Prev Med* 1994; 10: 187-93.
- [76] Von Eschenbach A, Ho R, Murphy GP, Cunningham M, Lins N. American Cancer Society guideline for the early detection of prostate cancer: update 1997. *CA Cancer J Clin* 1997; 47: 261-4
- [77] Screening for prostate cancer: American College of Physicians. *Ann Intern Med* 1997; 126: 480-4.
- [78] Baker LM, Hanks G, Gershenson D, Kantoff P, Lange P, Logothetis C, et al. NCCN Prostate Cancer Practice Guidelines. The National Comprehensive Cancer Network. *Oncology (Huntingt)* 1996; 10: 265-88.
- [79] Meacham RB, Scardino PT, Hoffman GS, Easley JD, Wilbanks JH, Carlton C Jr. The risk of distant metastases after transurethral resection of the prostate versus needle biopsy in patients with localized prostate cancer. *J Urol* 1989; 142: 320-5.
- [80] Abbas F, Civantos F, Benedetto P, Soloway MS. Small cell carcinoma of the bladder and prostate. *Urology* 1995; 46: 6 17-30.
- [81] Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol* 1979; 17: 159-63.
- [82] Lilja H, Piironen TP, Rittenhouse HG, Mikolajczyk SD, Slawin KM. Value of molecular forms of prostate-specific antigen and related kallikrein, hk2, in diagnosis and staging of prostate cancer. In: Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU, Coffey DS, editors. *Comprehensive textbook of genitourinary oncology*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 638-50.
- [83] Aihara M, Lebovitz RM, Wheeler TM, Kinner BM, Otori M, Scardino PT. Prostate specific antigen and Gleason grade: an immunohistochemical study of prostate cancer. *J Urol* 1994; 151: 1558-64.
- [84] Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987; 317: 909-16.

- [83] Graves HC. Nonprostatic sources of prostate-specific antigen: a steroid hormone-dependent phenomenon? *Clin Chem* 1995; 41 :7-9.
- [84] Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KIM, Coplen DE, Yuan JJ, et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* 1991; 324: 1156-61.
- [85] Ohori M, Dunn JK, Scardino PT. Is prostate-specific antigen density more useful than prostate-specific antigen levels in the diagnosis of prostate cancer? *Urology* 1995; 46: 666-71.
- [86] Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 26 to 4.0 ng/mL and benign prostate examination: enhancement of specificity with free PSA measurements. *JAMA* 1997; 277: 1452-55.
- [87] Gann PH, Hennekens CH, Stampfer MJ. A prospective evaluation of plasma prostate-specific antigen for detection of prostate cancer. *JAMA* 1995; 273: 289-94.
- [88] Brawer MK, Chetner MP, Beatie J, Buchner DM, Vessella RL, Lange PH. Screening for prostatic carcinoma with prostate specific antigen. *J Urol* 1992; 147: 841-5.
- [89] Mettlin C, Murphy GP, Ray P, Shanberg A, Toi A, Chesley A, et al. American Cancer Society-National Prostate Cancer Detection Project: results from multiple examinations using transrectal ultrasound, digital rectal examination, and prostate specific antigen. *Cancer* 1993; 71 : 891-98.
- [90] Rietbergen JB, Hoedemaeker RF, Kruger AEB, Kirkels WJ, Schroder FH. The changing pattern of prostate cancer at the time of diagnosis: characteristics of screen detected prostate cancer in a population based screening study. *J Urol* 1999; 161: 1192-98.
- [91] Ohori M, Scardino PT. Early detection of prostate cancer: the nature of cancers detected with current diagnostic tests. *Semin Oncol* 1994; 21: 522-6.
- [92] Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men: establishment of age-specific reference ranges. *JAMA* 1993; 270: 860-4.
- [93] Benson MC, Whang IS, Pantuck A, Ring K, Kaplan SA, Olsson CA, et al. Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol* 1992; 147: 815-16.

- [94] Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 1992; 267: 2215-20.
- [95] Petteway J, Brawer MK. Age specific versus 40 ng/mL as a PSA cutoff in the screening population: impact on cancer detection [abstract]. *J Urol* 1995; 153:465A.
- [96] Catalona WJ, Richie JP, deKernion JB, Ahmann FR, Ratliff TL, Dalkin BL, et al. Comparison of prostate specific antigen concentration versus prostate specific antigen density in the early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *J Urol* 1994; 152: 2031-6.
- [97] Smith DS, Catalona WJ. Rate of change in serum prostate specific antigen levels as a method for prostate cancer detection. *J Urol* 1994;152: 1163-7.
- [98] Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA* 1998; 279: 1533-7.
- [99] Graefen M, Karakiewicz PI, Cagiannos I, Hammerer PG, Haese A, Palisaar J, et al. Percentage free prostate specific antigen is not an independent predictor of organ confinement or prostate specific antigen recurrence in unscreened patients with localized prostate cancer treated with radical prostatectomy. *J Urol* 2002; 167: 1306-9.
- [100] Greene DR, Shabsigh R, Scardino PT. Urologic ultrasonography. In: Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughn ED, editors. *Campbell's urology*. 6th ed. Philadelphia: Saunders; 1992. p. 342-93.
- [101] Lee F, Gray JM, McLeary RD, Meadows TR, Kumasaka GH, Borlaza GS, et al. Transrectal ultrasound in the diagnosis of prostate cancer: location, echogenicity, histopathology, and staging. *Prostate* 1985; 7: 1 17-29.
- [102] Shinohara K, Wheeler TIM, Scardino PT. The appearance of prostate cancer on transrectal ultrasonography: correlation of imaging and pathological examinations. *J Urol* 1989; 142: 76-82.
- [103] Ohori M, Wheeler TM, Scardino PT. The new American Joint Committee on Cancer and International Union against Cancer TNM classification of prostate cancer: clinicopathologic correlations. *Cancer* 1994; 74: 104-14.
- [104] McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma: correlation with histologic pattern and direction of spread. *Am J Surg Pathol* 1988; 12: 897-906.

- [105] Greene DR, Egawa S, Neerhut G, Flanagan W, Wheeler TM, Scardino PT. The distribution of residual cancer in radical prostatectomy specimens in stage A prostate cancer. *J Urol* 1991; 145: 324-28.
- [106] Greene DR, Wheeler TM, Egawa S, Dunn JK, Scardino PT. A comparison of the morphological features of cancer arising in the transition zone and in the peripheral zone of the prostate. *J Urol* 1991; 146: 1069-76.
- [107] Noguchi M, Stamey TA, Neal JE, Yemoto CE. An analysis of 148 consecutive transition zone cancers: clinical and histological characteristics. *J Urol* 2000; 163: 1751-5.
- [108] Bostwick DG, Brawer MK. Prostatic intra-epithelial neoplasia and early invasion in prostate cancer. *Cancer* 1987; 59: 788-94.
- [109] Bostwick DG. Prospective origins of prostate carcinoma. Prostatic intraepithelial neoplasia and atypical adenomatous hyperplasia. *Cancer* 1996; 78: 330-6.
- [110] Wheeler TM. Anatomical considerations in carcinoma of the prostate. *Urol Clin North Am* 1989; 16: 623-34.
- [111] Alexander EE, Qian J, Wollan PC, Myers RP, Bostwick DG. Prostatic intraepithelial neoplasia does not appear to raise serum prostate-specific antigen concentration. *Urology* 1996; 47: 693-8.
- [112] Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep* 1966; 50: 125-28.
- [113] Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 1974; 111:58-64.
- [114] Gleason DF. Histologic grade, clinical stage, and patient age in prostate cancer. *NCI Monogr* 1988; 7: 15-18.
- [115] Greene DR, Rogers E, Wessels EC, Wheeler TM, Taylor SR, Santucci RA, et al. Some small prostate cancers are nondiploid by nuclear image analysis: correlation of deoxyribonucleic acid ploidy status and pathological features. *J Urol* 1993; 151 : 1301-7.
- [116] Epstein JI, Carmichael RTJ, Partin AW, Waish PC. Small high grade adenocarcinoma of the prostate in radical prostatectomy specimens performed for nonpalpable disease: pathogenetic and clinical implications. *J Urol* 1994; 151 : 1587-92.
- [117] Carter HB, Piantadosi S, Isaacs JT. Clinical evidence for and implications of the multistep development of prostate cancer. *J Urol* 1990; 143: 742-6.

- [118] Stapleton AM, Zbell P, Kattan MW, Yang G, Wheeler TM, Scardino KT, et al. Assessment of the biologic markers p53, Ki-67, and apoptotic index as predictive indicators of prostate carcinoma recurrence after surgery. *Cancer* 1998; 82: 168-75.
- [119] Macoska JA, Micale MA, Sakr WA, Benson PD, Wolman SR. Extensive genetic alterations in prostate cancer revealed by dual PCR and FISH analysis. *Genes Chromosomes Cancer* 1993; 8: 88-97.
- [120] Qian J, Jenkins RB, Bostwick DG. Determination of gene and chromosome dosage in prostatic intraepithelial neoplasia and carcinoma. *Anal Quant Cytol Histol* 1998; 20: 373-80.
- [121] Isaacs WB, Bova GS, Morton RA, Bussemakers MJ, Brooks JD, Ewing CM. Molecular biology of prostate cancer progression. *Cancer Surv* 1995; 23: 19-32.
- [122] Sakr WA, Macoska JAY Benson P, Grignon DJ, Wolman SR, Pontes JE, et al. Allelic loss in locally metastatic, multisampled prostate cancer. *Cancer Res* 1994; 54: 3273-77.
- [123] Lee WH, Morton RA, Epstein JI, Brooks JD, Campbell PA, Bova GS, et al. Cytidine methylation of regulatory sequences near the pi-class glutathione S transferase gene accompanies human prostatic carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 11733-37.
- [124] Taplin ME, Bubley GJ, Shuster TD, Frantz ME, Spoorier AE, Ogata GK, et al. Mutation of the androgen-receptor gene in metastatic androgen-independent prostate cancer. *N Engl J Med* 1995; 332: 1393-98.
- [125] Beahrs OH, Henson DE, Hutter RVP, Kennedy BJ, editors. *American Joint Committee on Cancer. 4th ed. Philadelphia: Lippincott; 1992.*
- [126] Fleming ID, Cooper JS, Henson DE, Hutter RVP, Kennedy BJ, Murphy GP, et al, editors. *AJCC Cancer Staging Manual. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997.*
- [127] Hull GW, Rabbani F, Abbas F, Wheeler TM, Kattan MW, Scardino PT. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. *J Urol* 2002; 167: 528-34.
- [128] Scher HI, Heller G. Clinical states in prostate cancer: toward a dynamic model of disease progression. *Urology* 2000; 55: 323-7.
- [129] Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AM, Wheeler TM, Scardino PT. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 766-71.
- [130] Kattan MW, Zelefsky MJ, Kupelian PA, Scardino PT, Fuks Z, Leibel SA. Pretreatment nomogram for predicting the outcome of three-

- dimensional conformal radiotherapy in prostate cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3352-59.
- [131] Pound CRY Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999; 281: 1591-97.
- [132] Partin AW, Kattan MW, Subong EN, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer: a multi-institutional update. *JAMA* 1997; 277: 1445-51.
- [133] Eastham JA, Scardino PT. Radical prostatectomy for clinical stage T1 and T2 prostate cancer. In: Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU, Coffey DS. editors. *Comprehensive textbook of genitourinary oncology*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 72-38.
- [134] Stamey TA, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Morphometric and clinical studies on 68 consecutive radical prostatectomies. *J Urol* 1985; 139: 1235-41.
- [135] Smith DS, Catalona WJ. Interexaminer variability of digital rectal examination in detecting prostate cancer. *Urology* 1995; 45:70-4.
- [136] Partin AW, Yoo J, Carter HB, Pearson JD, Chan DW, Epstein JI, et al. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol* 1993; 150: 110-14.
- [137] Pound CR, Partin AW, Epstein JI, Walsh PC. Prostate-specific antigen after anatomic radical retropubic prostatectomy: patterns of recurrence and cancer control. *Urol Clin North Am* 1997; 24: 395-406.
- [138] Stamey TA, Sozen TS, Yemoto CM, McNeal JE. Classification of localized untreated prostate cancer based on 791 men treated only with radical prostatectomy: common ground for therapeutic trials and TNM subgroups. *J Urol* 1998; 159 :2009-12.
- [139] Stamey TA, Dietrick DD, Issa MM. Large, organ confined, impalpable transition zone prostate cancer: association with metastatic levels of prostate specific antigen. *J Urol* 1993; 149: 510-15.
- [140] Otori M, Shinohara K, Wheeler TM, Aihara M, Wessels EC, Carter SS, et al. Ultrasonic detection of non-palpable seminal vesicle invasion: a clinicopathological study. *Br J Urol* 1993; 72: 799-808.
- [141] Yu KK, Hricak H. Imaging prostate cancer. *Radiol Clin North Am* 2000; 38: 59-85.

- [142] Ohori M, Suyama K, Maru N, Wheeler TM, Kattan MW, Scardino PT. Prognostic significance of systematic needle biopsy findings [abstract]. *J Urol* 2000; 163: 287A.
- [143] D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Fondurulia J, Chen MH, et al. Clinical utility of the percentage of positive prostate biopsies in defining biochemical outcome after radical prostatectomy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1164-72.
- [144] Moreno JG, Croce CM, Fischer R, Monne M, Vihko P, Mulholland SG, et al. Detection of hematogenous micrometastasis in patients with prostate cancer. *Cancer Res* 1992; 52: 6110-12.
- [145] Katz AE, Olsson CA, Raffo AJ, Cama C, Perlman H, Seaman E, et al. Molecular staging of prostate cancer with the use of an enhanced reverse transcriptase-PCR assay. *Urology* 1994; 43: 765-75.
- [146] Oefelein MG, Kaul K, Herz B, Blum MD, Holland JM, Keeler TC, et al. Molecular detection of prostate epithelial cells from the surgical field and peripheral circulation during radical prostatectomy. *J Urol* 1996; 155: 238-42.
- [147] Melchior SW, Corey E, Ellis WJ, Ross AA, Layton TJ, Oswin MM, et al. Early tumor cell dissemination in patients with clinically localized carcinoma of the prostate. *Clin Cancer Res* 1997; 3: 249-56.
- [148] Rogers E, Gurpinar T, Dillioglulugil O, Kattan MW, Goad JR, Scardino PT, et al. The role of digital rectal examination, biopsy Gleason sum and prostate-specific antigen in selecting patients who require pelvic lymph node dissections for prostate cancer. *Br J Urol* 1996; 78: 419-25.
- [149] Gervasi LA, hlata J, Easley JD, Wilbanks JH, Seale-Hawkins C, Carlton CE Jr, et al. Prognostic significance of lymph nodal metastases in prostate cancer. *J Urol* 1989; 142: 332-6.
- [150] Schuessler WW, Vancaillie TG, Reich H, Griffith DP. Transperitoneal endosurgical lymphadenectomy in patients with localized prostate cancer. *J Urol* 1991; 145: 988-91.
- [151] Soh S, Kattan MW, Berkman S, Wheeler TM, Scardino PT. Has there been a recent shift in the pathological features and prognosis of patients treated with radical prostatectomy? *J Urol* 1997; 157: 2212-18.
- [152] Cheng L, Zincke H, Blute ML, Bergstralh EJ, Scherer B, Bostwick DG. Risk of prostate carcinoma death in patients with lymph node metastasis. *Cancer* 2001; 91: 66-73.

- [153] Wheeler TM, Dilliogluligil O , Kattan MW, Arakawa A, Soh S, Suyama K, et al. Clinical and pathological significance of the level and extent of capsular invasion in clinical stage T1-2 prostate cancer. *Hum Pathol* 1998; 29: 856-62.
- [154] Ohori M, Scardino PT, Lapin SL, Seale-Hawkins C, Link J, Wheeler TM. The mechanisms and prognostic significance of seminal vesicle involvement by prostate cancer. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 1252-61.
- [155] Ohori M, Wheeler TM, Kattan MW, Goto Y, Scardino P. Prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 1995; 154: 1818-24.
- [156] Grossfeld GD, Chang JJ, Broering JM, Miller DP, Yu J, Flanders SC, et al. Impact of positive surgical margins on prostate cancer recurrence and the use of secondary cancer treatment: data from the CaPSURE database. *J Urol* 2000; 163: 1171-7.
- [157] Duchesne GM, Bloomfield D, Wall P. Identification of intermediate-risk prostate cancer patients treated with radiotherapy suitable for neoadjuvant hormone studies. *Radiother Oncol* 1996; 38:7- 12.
- [158] Zagars GK, Pollack A, von Eschenbach AC. Prognostic factors for clinically localized prostate carcinoma: analysis of 938 patients irradiated in the prostate specific antigen era. *Cancer* 1997; 79: 1370-80.
- [159] Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT. Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1499-507.
- [160] Kattan MW, Potters L, Blasko JC, Beyer DC, Fearn P, Cavanagh W, et al. Pretreatment nomogram for predicting freedom from recurrence after permanent prostate brachytherapy in prostate cancer. *Urology* 2001; 58: 393-9.
- [161] Graefen M, Ohori M, Karakiewicz PI, Eastham JA, Slawin KM, Wheeler TM, et al. Quantification of total high-grade cancer in biopsy cores improves the prediction of failure after radical prostatectomy (rp) [abstract]. 2001; 20: 183a.
- [162] Ohori M, Graefen M, Scardino PT, Hwang YM, Kher S, Kattan MW. Development of an improved nomogram including features of systematic biopsies to predict organ confined (OC) prostate cancer in patients undergoing radical prostatectomy (RP). *J Urol* 2001; 165: 240.
- [163] Wilt TJ, Brawer MK. The prostate cancer intervention versus observation trial (PIVOT). *Oncology (Huntingt)* 1997; 11: 1133-40, 1143.

- [164] Beck JR, Pauker SG. The Markov process in medical prognosis. *Med Decis Making* 1983; 3: 419-58.
- [165] Cowen ME, Chartrand M, Weitzel WF. A Markov model of the natural history of prostate cancer. *J Clin Epidemiol* 1994; 47: 3-21.
- [166] O'Connor AM, Tugwell P, Wells GX, Elmslie T, Jolly E, Hollingworth G, et al. Randomized trial of a portable, self-administered decision aid for postmenopausal women considering long-term preventive hormone therapy. *Med Decis Making* 1998; 18: 295-303.
- [167] Mettlin CJ, Murphy GP, McGinnis LS, Menck HR. The National Cancer Data Base report on prostate cancer: American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer* 1995; 76: 1104-12.
- [168] Bagshaw MA, Kaplan ID, Cox RC. Prostate cancer: radiation therapy for localized disease. *Cancer* 1993; 71: 939-52.
- [169] Hanks GE, Krall JM, Hanlon AL, Asbell SO, Pilepich MV, Owen JB. Patterns of care and RTOG studies in prostate cancer: long-term survival, hazard rate observations, and possibilities of cure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28: 39-45.
- [170] Zelefsky MJ, Fuks Z, Happersett L, Lee HJ, Ling CC, Burman CM, et al. Clinical experience with intensity modulated radiation therapy (IMRT) in prostate cancer. *Radiother Oncol* 2000; 55: 241-9.
- [171] Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, Lee HJ, Lombardi D, Ling CC, et al. High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer. *J Urol* 2001; 166: 876-81.
- [172] Coquard R, Bachaud J. Report of the 38th meeting of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO), Los Angeles, 27-31 October 1996. *Cancer Radiother* 1997; 1: 88-93.
- [173] Lee WR, Hanlon AL, Hanks GE. Prostate specific antigen nadir following external beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer: the relationship between nadir level and disease-free survival. *J Urol* 1996; 156: 450-3.
- [174] Critz FA, Levinson AK, Williams WH, Holladay DA. Prostate-specific antigen nadir: the optimum level after irradiation for prostate cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2893-900.
- [175] Crook J, Malone S, Perry G, Bahadur Y, Robertson S, Abdolell M. Postradiotherapy prostate biopsies: what do they really mean? Results for 498 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 355-67.

- [176] Gaudin PB, Zelefsky MJ, Leibel SA, Fuks 2, Reuter VE. Histopathologic effects of three-dimensional conformal external beam radiation therapy on benign and malignant prostate tissues. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 1021-31.
- [177] Levegrun S, Jackson A, Zelefsky MJ, Venkatraman ES, Skwarchuk MW, Schlegel W, et al. Analysis of biopsy outcome after three-dimensional conformal radiation therapy of prostate cancer using dose-distribution variables and tumor control probability models. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 1245-60.
- [178] Hanks GE. Treatment of early stage prostate cancer: radiation therapy. In: Hellman S, DeVita VTJ, Rosenberg SA, editors. *Important advances in oncology*. Philadelphia: Lippincott; 1994. p. 225-41.
- [179] Shipley WU, Zietman AL, Hanks GE, Coen JJ, Caplan RJ, Won M, et al. Treatment related sequelae following external beam radiation for prostate cancer: a review with an update in patients with stages T1 and T2 tumor. *J Urol* 1994; 152: 1799-805.
- [180] Holzman M, Carlton CE Jr, Scardino PT. The frequency and morbidity of local tumor recurrence after definitive radiotherapy for stage C prostate cancer. *J Urol* 1991; 146: 1578-82.
- [181] Blasko JC, Grimm PD, Ragde H. Brachytherapy and organ preservation in the management of carcinoma of the prostate. *Semin Radiat Oncol* 1993; 3: 240-9.
- [182] Zelefsky MJ, Wallner KE, Ling CC, Raben A, Hollister T, Wolfe T, et al. Comparison of the 5-year outcome and morbidity of three-dimensional conformal radiotherapy versus transperineal permanent iodine-125 implantation for early stage prostatic cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 517-22.
- [183] Zelefsky hJ. The emerging role of neoadjuvant hormonal therapy in the management of localized prostatic cancer: reply. *Cancer Invest* 1997; 15: 614- 16.
- [184] Barringer BS. Radium in the treatment of carcinoma of the bladder and prostate. *JAMA* 1917;58: 1227-30.
- [185] D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280: 969-74.
- [186] Ragde H, Korb LJ, Elgamal AA, Grado GL, Nadir BS. Modern prostate brachytherapy prostate specific antigen results in 219 patients with up to 12 years of observed follow-up. *Cancer* 2000; 89: 135-41.

- [187] Pilepich MV, Buzydlowski JW, John MJ, Rubin P, McGowan DG, Marcial VA. Phase II trial of hormonal cyto-reduction with megestrol and diethylstilbestrol in conjunction with radiotherapy for carcinoma of the prostate: outcome results of RTOG 83-07. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 175-80.
- [188] Zelefsky MJ, Harrison A. Neoadjuvant androgen ablation prior to radiotherapy for prostate cancer: reducing the potential morbidity of therapy. *Urology* 1997; 49: 38-45.
- [189] Abbas F, Scardino PT. Why neoadjuvant androgen deprivation prior to radical prostatectomy is unnecessary. *Urol Clin North Am* 1996; 23: 587-604.
- [190] Guillonneau B, Vallancien G. Laparoscopic radical prostatectomy: the Montsouris experience. *J Urol* 2000; 163:418-22.
- [191] Guillonneau B, Vallancien G. Laparoscopic radical prostatectomy: initial experience and preliminary assessment after 65 operations. *Prostate* 1999; 39: 71-5.
- [192] Walsh PC. Anatomic radical retropubic prostatectomy. In: Walsh P, Retik A, Vaughan E Jr, Wein A, editors. *Campbell's urology*. 7th ed. Philadelphia: Saunders; 1998. p. 2565-88.
- [193] Walsh PC. Technique of vesicourethral anastomosis may influence recovery of sexual function following radical prostatectomy. *Atlas Urol Clin North Am* 1994; 2: 59-64.
- [194] Eastham JA, Goad JR, Rogers E, Ohori M, Kattan MW, Boone TB, et al. Risk factors for urinary incontinence after radical prostatectomy. *J Urol* 1996; 156: 1707- 13.
- [195] Wieder JA, Soloway MS. Incidence, etiology, location, prevention and treatment of positive surgical margins after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 1998; 160: 299-315.
- [196] Rabbani F, Stapleton AM, Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT. Factors predicting recovery of erections after radical prostatectomy. *J Urol* 2000; 164: 1929-34.
- [197] Goad JR, Eastham JA, Fitzgerald KB, Kattan MW, Collini MP, Yawn DH, et al. Radical retropubic prostatectomy: limited benefit of autologous blood donation. *J Urol* 1995; 154: 2103-9.
- [198] Dilliogluligil O, Leibman BD: Leibman IVS. Kattan MW, Rosas AL. Scardino PT. Risk factors for complications and morbidity after radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 1997; 157: 1760-7.

- [199] Lerner SE, Blute ML, Zincke H. Extended experience with radical prostatectomy for clinical stage T3 prostate cancer: outcome and contemporary morbidity. *J Urol* 1995; 154: 1447-52.
- [200] Lu-Yao GL, Albertsen P, Warren J, Yao SL. Effect of age and surgical approach on complications and short-term mortality after radical prostatectomy: a population-based study. *Urology* 1999; 54: 301-7.
- [201] Scardino PT, Kim ED. Rationale for and results of nerve grafting during radical prostatectomy. *Urology* 2001 ; 57: 1016-19.
- [202] Stamey TA, Villers AA, McNeal JE; Link PC, Freiha FS. Positive surgical margins at radical prostatectomy: importance of the apical dissection. *J Urol* 1990; 143: 1166-72.
- [203] Obek C, Sadek S, Lai S, Civantos F, Rubinowicz D, Soloway MS. Positive surgical margins with radical retropubic prostatectomy: anatomic site-specific pathologic analysis and impact on prognosis. *Urology* 1999; 54: 682-8.
- [204] Eastham JA, Scardino PT. Radical prostatectomy. In: Walsh P, Retik A, Vaughan ED Jr, Wein AJ, editors. *Campbell's Urology* 8th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2002.
- [205] Fowler ,JE Jr, Whitmore WF Jr. The incidence and extent of pelvic lymph node metastases in apparently localized prostatic cancer. *Cancer* 1981; 47: 2941-5.
- [206] Quinlan DM, Epstein JI, Carter BS, Walsh PC. Sexual function following radical prostatectomy: influence of preservation of neurovascular bundles. *J Urol* 1991; 145: 998-1002.
- [207] Srougi M, Nesrallah LJ, Kauffmann JR, Nesrallah A, Leite KR. Urinary continence and pathological outcome after bladder neck preservation during radical retropubic prostatectomy: a randomized prospective trial. *J Urol* 2001; 165: 815-18.
- [208] Blute ML, Bostwick DG, Seay TM, Martin SK, Slezak JM, Bergstralh EJ, et al. Pathologic classification of prostate carcinoma: the impact of margin status. *Cancer* 1998; 82: 902-8.
- [209] Rosen MA, Goldstone L, Lapin S, Wheeler TM, Scardino PT. Frequency and location of extracapsular extension and positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 1992; 148: 331-7.
- [210] Myers RP, Goellner JR, Cahill DR. Prostate shape, external striated urethral sphincter and radical prostatectomy: the apical dissection. *J Urol* 1987; 138: 543-50.

- [211] Villers A, McNeal JE, Freiha FS, Boccon-Gibod L, Stamey TA. Invasion of Denonvilliers' fascia in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 1993; 149: 793-8.
- [212] Potosky AL, Harlan LC, Stanford JL, Gilliland FD, Hamilton AS, Albertsen PC, et al. Prostate cancer practice patterns and quality of life: the Prostate Cancer Outcomes Study. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1719-24.
- [213] Tomschi W, Suster G, Holtl W. Bladder neck strictures after radical retropubic prostatectomy: still an unsolved problem. *Br J Urol* 1998; 81: 823-6.
- [214] Dalkin BL. Endoscopic evaluation and treatment of anastomotic strictures after radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 1996; 155: 206-8.
- [215] Murphy GP, Mettlin C, Menck H, Winchester DP, Davidson AM. National patterns of prostate cancer treatment by radical prostatectomy: results of a survey by the American College of Surgeons Commission on Cancer. *J Urol* 1994; 152: 1317-19.
- [216] Stanford JL, Feng Z, Hamilton AS, Gilliland FD, Stephenson RA, Eley JW, et al. Urinary and sexual function after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 2000; 283: 354-60.
- [217] Litwin MS, Hays RD, Fink A, Ganz PA, Leake B, Leach GE, et al. Quality-of-life outcomes in men treated for localized prostate cancer. *JAMA* 1995; 273: 129-35.
- [218] Catalona WJ, Carvalhal GF, Mager DE, Smith DS. Potency, continence and complication rates in 1,870 consecutive radical retropubic prostatectomies. *J Urol* 1999; 162: 433-8.
- [219] Zincke H, Oesterling JE, Blute ML, Bergstralh EJ, Myers RP, Barrett DM. Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. *J Urol* 1994; 152: 1850-7.
- [220] D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Schnall M, Tomaszewski JE, et al. A multivariate analysis of clinical and pathological factors that predict for prostate specific antigen failure after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 1995; 154: 131-8.
- [221] Trapasso JG, deKernion JB, Smith RB, Dorey F. The incidence and significance of detectable levels of serum prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J Urol* 1994; 152: 1821-5.

- [222] Catalona WJ, Smith DS. Cancer recurrence and survival rates after anatomic radical retropubic prostatectomy for prostate cancer: intermediate-term results. *J Urol* 1998; 160: 2428-34.
- [223] Ohori M, Goad JR, Wheeler TM, Eastham JA, Thompson TC, Scardino PT. Can radical prostatectomy alter the progression of poorly differentiated prostate cancer? *J Urol* 1994; 152: 1843-9.
- [224] Balaji KC, Wheeler TM, Scardino PT. Poorly differentiated prostate cancer (Pca) on prostatic biopsy detected by elevated PSA alone are more likely to be organ confined than those detected by abnormal digital rectal examination (DRE) resulting in better progression free probability (PFP) [abstract]. *J Clin Oncol (ASCO)* 1999; 318a.
- [225] Epstein JI, Carmichael M, Partin AW, Walsh PC. Is tumor volume an independent predictor of progression following radical prostatectomy? A multivariate analysis of 185 clinical stage B adenocarcinomas of the prostate with 5 years of follow-up. *J Urol* 1993; 149: 1478-81.
- [226] Boccon-Gibod L, Ravary V, Vordos D, Toublanc M, Delmas V. Radical prostatectomy for prostate cancer: the perineal approach increases the risk of surgically induced positive margins and capsular incisions. *J Urol* 1998; 160: 1383-5.
- [227] Alsikafi NF, Brendler CB. Surgical modifications of radical retropubic prostatectomy to decrease incidence of positive surgical margins. *J Urol* 1998; 159: 1281-5.
- [228] Eastham JA, Kattan MW, Gerigk C, Scardino PT. Surgeon is an independent risk factor for positive surgical margins (+SM) at the time of radical prostatectomy [abstract]. *J Urol* 2002; 167 (Suppl): 233.
- [229] Kupelian P, Katcher J, Levin H, Zippe C, Suh J, Macklis R, et al. External beam radiotherapy versus radical prostatectomy for clinical stage T1-2 prostate cancer: therapeutic implications of stratification by pretreatment PSA levels and biopsy Gleason scores. *Cancer J Sci Am* 1997; 3: 78-87.
- [230] Klotz LH, Goldenberg SL, Jewett M, Barkin J, Chetner M, Fradet Y, et al. CUOG randomized trial of neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy: 36-month post-treatment PSA results. *Canadian Urologic Oncology Group. Urology* 1999; 53: 757-63.
- [231] Paulson DF, Moul JW, Robertson JE, Walther PJ. Postoperative radiotherapy of the prostate for patients undergoing radical prostatectomy with positive margins, seminal vesicle involvement and/or penetration through the capsule. *J Urol* 1990; 143: 1178-52.

- [232] Anscher MS, Robertson CN, Prosnitz R. Adjuvant radiotherapy for pathologic stage T3/4 adenocarcinoma of the prostate: ten-year update. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33: 37-43.
- [233] Elias S, Parker RG, Gallardo D, Law J. Adjuvant radiation therapy after radical prostatectomy for carcinoma of the prostate. *Am J Clin Oncol* 1997; 20: 120-4.
- [234] Gibbons RP, Cole BS, Richardson RG, Correa R Jr, Brannen GE, Mason JT, et al. Adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy: results and complications. *J Urol* 1986; 135: 65-8.
- [235] Leventis AK, Shariat SF, Kattan MW, Butler EB, Wheeler TM, Slawin KM. Prediction of response to salvage radiation therapy in patients with prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1030-9.
- [236] Morris MM, Dallow KC, Zietman AL, Park J, Althausen A, Heney NM, et al. Adjuvant and salvage irradiation following radical prostatectomy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38: 731-6.
- [237] Do T, Parker RG, Do C, Tran L, Do L, Dolkar D. Salvage radiotherapy for biochemical and clinical failures following radical prostatectomy. *Cancer J Sci Am* 1998; 4: 324-30.
- [238] Cadeddu JA, Partin AW, DeWeese TL, Walsh PC. Long-term results of radiation therapy for prostate cancer recurrence following radical prostatectomy. *J Urol* 1998; 159: 173-8.
- [239] Wilder RB, Hsiang JY, Ji M, Earle JD, de Vere White R. Preliminary results of three-dimensional conformal radiotherapy as salvage treatment for a rising prostate-specific antigen level postprostatectomy. *Am J Clin Oncol* 2000; 23: 176-80.
- [240] Rogers E, Ohori M, Kassabian VS, Wheeler TM, Scardino PT. Salvage radical prostatectomy: outcome measured by serum prostate specific antigen levels. *J Urol* 1995; 153: 104-10.
- [241] Wei DC, Eastham JA, Scardino PT, Schatte ED, Miles BJ. Modern salvage prostatectomy (salvrp) after radiotherapy: safe and effective in selected patients [abstract]. *J Urol* 2001; 165 (Suppl): 351.
- [242] Messing EM, Manola J, Sarosdy M, Wilding G, Crawford ED, Trump D. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med* 1999; 341: 1781-8.

- [243] Fowler JE Jr, Brooks J, Pandey P, Seaver LE. Variable histology of anastomotic biopsies with detectable prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J Urol* 1995; 153: 1011-14.
- [244] Zlotta AR, Djavan B, Matos C, Noel JC, Peny MO, Silverman DE, et al. Percutaneous transperineal radiofrequency ablation of prostate tumour: safety, feasibility and pathological effects on human prostate cancer. *Br J Urol* 1998; 81: 265-75.
- [245] Chapelon JY, Ribault M, Vernier F, Souchon R, Gelet A. Treatment of localized prostate cancer with transrectal high intensity focused ultrasound. *Eur J Ultrasound* 1999; 9: 31-8.
- [248] Herman JR, Adler HL, Aguilar-Cordova E, Rojas-Martinez A, Woo S, Timme TL, et al. In situ gene therapy for adenocarcinoma of the prostate: a phase I clinical trial. *Hum Gene Ther* 1999; 10: 1239-49.
- [249] Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994; 151 : 1283-90.
- [250] Stock RG, Stone NN. The effect of prognostic factors on therapeutic outcome following transperineal prostate brachytherapy. *Semin Surg Oncol* 1997; 13: 454-60.
- [251] Beyer DC, Priestley JB Jr. Biochemical disease-free survival following 125I prostate implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 559-63.
- [252] Grado GL, Larson TR, Balch CS, Grado MM, Collins JM, Kriegshauser JS, et al. Actuarial disease-free survival after prostate cancer brachytherapy using interactive techniques with biplane ultrasound and fluoroscopic guidance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 289-98.
- [253] Zelefsky MJ, Hollister T, Raben A, Matthews S, Wallner KE. Five-year biochemical outcome and toxicity with transperineal CT-planned permanent 125I prostate implantation for patients with localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 1261-6.
- [254] Critz FA, Lelinson AK, Williams WH, Holladay CT, Griffin VD, Holladay DA. Simultaneous radiotherapy for prostate cancer: 125I prostate implant followed by external-beam radiation. *Cancer J Sci Am* 1998;4:359-63.
- [255] Andriole GL, Smith DS, Rao G, Goodnough L, Catalona WJ. Early complications of contemporary anatomical radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 1994; 152: 1858-60.

- [256] Lerner SE, Blute ML, Lieber MM, Zincke H. Morbidity of contemporary radical retropubic prostatectomy for localized prostate cancer. *Oncology (Huntingt)* 1995;9:379-86, 89.
- [257] Hautmann RE, Sauter TW, Wenderoth UK. Radical retropubic prostatectomy: morbidity and urinary continence in 418 consecutive cases. *Urology* 1994; 43: 47-51.
- [258] Soloway MS, Pareek K, Sharifi R, Wajzman Z, McLeod D, Wood DP Jr, et al. Neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy in cT2bNxMo prostate cancer: 5-year results. *J Urol* 2002; 167: 112-16.
- [259] Van Poppel H, De Ridder D, Elgamal AA, Van de Voorde W, Werbrouck P, Ackaert K, et al. Neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy decreases the number of positive surgical margins in stage T2 prostate cancer: interim results of a prospective randomized trial: the Belgian Uro-Oncological Study Group. *J Urol* 1995; 154:429-34.
- [260] Witjes WP, Schulman CC, Debruyne FM. Preliminary results of a prospective randomized study comparing radical prostatectomy versus radical prostatectomy associated with neoadjuvant hormonal combination therapy in T2-3 N0 M0 rostatic carcinoma: the European Study Group on Neoadjuvant Treatment of Prostate Cancer. *Urology* 1997; 49: 65-9.
- [261] Shevlin BE, Mittal BB, Brand WN, Shetty RM. The role of adjuvant irradiation following primary prostatectomy, based on histopatologic extent of tumor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16: 1425-30.
- [262] Meier R, Mark R. St Royal L, Tran L, Colburn G, Parker R. Postoperative radiation therapy after radical prostatectomy for prostate carcinoma. *Cancer* 1992; 70: 1960-6.
- [263] Schild SE, Buslurk SJ, Wong WW, Halyard MY, Swanson SK, Novicki DE, et al. The use of radiotherapy for patients with isolated elevation of serum prostate specific antigen following radical prostatectomy. *J Urol* 1996; 156: 1725-9.
- [264] Vander Kooy MJ, Pisansky TM, Cha SS, Blute ML. Irradiation for locally recurrent carcinoma of the prostate following radical prostatectomy. *Urology* 1997; 49: 65-70.
- [265] Garg MIS, Tekyi-Mensah S, Bolton S, Velasco J, Pontes E, Wood DP Jr, et al. Impact of postprostatectomy prostate-specific antigen nadir on outcomes following salvage radiotherapy. *Urology* 1998; 51: 998-1002.
- [266] Vicini FA, Ziaja EL, Kestin LL, Brabbins DS, Stromberg JS, Gonzalez JA, et al. Treatment outcome with adjuvant and salvage irradiation after radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology* 1999; 54: 111-17.

- [267] Gheiler EL, Tefilli MV, Tiguert R, Grignon D, Cher ML, Sakr W, et al. Predictors for maximal outcome in patients undergoing salvage surgery for radio-recurrent prostate cancer. *Urology* 1998; 51: 789-95.
- [268] Amling CL, Lerner SE, Martin SK, Slezak JM, Blute ML, Zincke H. Deoxyribonucleic acid ploidy and serum prostate specific antigen predict outcome following salvage prostatectomy for radiation refractory prostate cancer. *J Urol* 1999; 161: 857-63.
- [269] Pontes JE, Montie J, Klein E, Huben R. Salvage surgery for radiation failure in prostate cancer. *Cancer* 1993; 71: 976-80.

o b e i k a n d i . c o m

ثبت المصطلحات

Phrase/word/	Acronym	العبرة/الكلمة
Algorithm		خوارزم (مجموعة قواعد خاصة تساعد على بناء برنامج كمبيوتر لاستنباط النتائج من النماذج الإحصائية)
Androgen deprivation		علاج باجشاث الأندروجين
Benign Prostatic Hyperplasia	BPH	ورم البروستاتا الحميد
Bone Scanner		مسبار النووي للعظام
Brachytherapy		علاج إشعاعي موضعي
CT Scan	CT	تصوير طبقي مقطعي
Digital Rectal Exam	DRE	فحص شرجي
Epidural Anesthesia		تخدير خارج الجافية
External beam radiation therapy	EBRT	علاج إشعاعي بالحزمة الخارجية
External radiotherapy		علاج إشعاعي خارجي

Free Prostate Specific Antigen	FPSA	مستضد البروستاتا المناوع الحر
Frozen-section examination		فحص مقطعي بالتجميد
General Anesthesia		تخدير عام
Intensity modulated radiation therapy	IMRT	علاج إشعاعي بكثافة منظمة
Metastases		سرطان انتقالي
Micrometastases		سرطان انتقالي ميكروسكوبي
Neuro Vascular Bundle	NVB	حزمة وعائية عصبية
Obturator and hypogastric lymph nodes		غدد لمفاوية خثلية وسدادية
Pathologic stage		مرحلة نسيجية مرضية
Pelvic lymph node dissection	PLND	استئصال الغدد اللمفاوية من منطقة الحوض
Perioperative		قبل و/أو بعد العملية
Prognosis		تشخيص تطورات المرض
Prognostic		ذو تطورات مرضية
Prostate Intraepithelial Neoplasia	PIN	تغير خلوي في النسيج الظهاري
Prostate Specific Antigen	PSA	مستضد البروستاتا المناوع
Radiation Therapy		علاج إشعاعي
Radical Prostatectomy		استئصال جذري للبروستاتا
Screening Trials		تجارب الفحص على نطاق واسع
Spinal Anesthesia		تخدير نخاعي
Stage Migration		هجرة المراحل

Transrectal Ultrasound

TRUS

تصوير بالموجات الصوتية عبر

الشرج

Watchful waiting

انتظار مترقب

obeikandi.com

كشاف الموضوعات

الاكتشاف والتشخيص المبكر ٢٥
ألبرتسن وزملاؤه ٢٠
ألفا- توكوفيرول ١٣
انتشار خارج المحفظة ٢٤، ٧١، ٧٢،
٧٣، ١٠٤، ١٢٤، ١٣٠، ١٣٢،
١٣٦
الانتظار المترقب ٢، ٣، ١٩، ٢١،
٨٧، ٨٩
انتيجين البروستاتا الانتقائي ٣٢
الأندروجينات ٨، ١٠، ١٨، ٦١،
١٠٠، ١٣٤، ١٣٨، ١٤٢
أندريستيبيديون ٩
أنزيم سيرين بروتيز ٣٠

١

اجتثاث الأندروجين (الخصي) ١٠
اختراق غير كامل ١٤
إدارة الأغذية والأدوية ٢٦
الاستئصال الجراحي الجذري، ٣٥،
٧٧، ٨٣، ٨٩
استئصال الوعاء الناقل ١٤
إسترتديول ٩
إستروجينات ٩
إسترون ٩
الأشعة بالموجات فوق الصوتية عبر
المستقيم ٢٧
أكاديمية أطباء الأسرة ٢٧

التضخم الحميد في البروستاتا ١٠ ،

١١ ، ١٥

تفريغ غير كامل للمثانة ٢٨

توريث مندلي صبغي جسدي سائد

١٤

ث

ثلاثي نكلوتيد ١١

ج

الجليبولينات ٩

جليسون ٢٠ ، ٢٢ ، ٢٣ ، ٢٤ ، ٤٩ ،

٥١ ، ٥٣ ، ٥٦ ، ٥٧ ، ٦٦ ، ٦٩ ،

٧٦ ، ٨٠ ، ٨١ ، ٨٣ ، ٨٤ ، ٩٠ ،

٩٣ ، ٩٨ ، ١٢٩ ، ١٣٠ ، ١٣٢ ،

١٣٣ ، ١٣٧

الجمعية الأمريكية للسرطان ٢٧

الجمعية الأمريكية للمسالك البولية ٢٧

جيد التمايز ١٩ ، ٢١ ، ٣١ ، ٥١ ،

٥٢ ، ٥٣ ، ٧٠

الجينات المثبطة للورم ٥٩ ، ٦٠

جينات كاليكيرين البشرية ٣٠

انسداد قناة المثانة ٢٨

انسداد مجرى البول السفلي ٢٨

ب

براور وزملاؤه ٣٣ ، ٣٥

بلاسيبو ١٣

بولا وزملاؤه ١٧

بيتا-كاروتين ١٢

ت

تأخر نزول البول ٢٨

تاريخ العائلة ١٠

التبول الليلي ٢٨

تستسترون ٩

التشخيص ٧ ، ٢٠ ، ٢١ ، ٢٥ ، ٢٦ ،

٢٧ ، ٢٩ ، ٣٧ ، ٣٩ ، ٧٠ ، ٧٦ ،

١٢٤

التصوير بالموجات فوق الصوتية عبر

المستقيم ٤ ، ٢٧ ، ٣٠ ، ٣٤ ، ٤١ ،

٤٢ ، ٦٢ ، ٦٤ ، ٦٩ ، ٧٤ ، ١٤٦ ،

تضخم البروستاتا الحميد ١٠ ، ٣٦ ،

٤٨

السرطان الظاهر سريرياً ٦

السرطان المنتشر (الانتقالي) ١٦، ٧٨،

١٣٨

السرطان الموضعي ١٧، ٦٥، ٧٦، ٧٧،

٩٢، ٩٥، ١٠٠، ١٣٢، ١٣٣، ١٣٦،

١٣٨، ١٤٥

السرطان بطيء النمو (الكامن) ٦، ٢٢

سرطان عائلي ١٣

السرطانات التي لا يمكن جسها ٢٣

سرطاني مجهري كامن ١٥

سبب التمايز ٩٠

سبب التمايز، ١٩، ٢١، ٢٤، ٥١، ٥٢،

٧٠، ١٢٩، ١٣٢

السيلينيوم ١٢، ١٣

ش

شبكة المراكز الوطنية للسرطان ٢٧

شوداك وزملاؤه ١٩

ض

ضعف تيار البول ٢٨

ع

العرق، ٤، ١٠

خ

الخوارزميات ١

ر

ريتبيرجين وزملاؤه ٣٥

الريتنويدات ١١

س

سبيتر ١٢

السرطان الموضعي السريري ١٨

سرطان البروستاتا النسيجي ٨، ١٠

سرطان البروستاتا غير المتوقع ٢٢

سرطان البروستاتا ١، ٢، ٣، ٦، ٧،

٨، ٩، ١٠، ١١، ١٢، ١٣،

١٤، ١٥، ١٨، ١٩، ٢٠، ٢١،

٢٥، ٢٦، ٢٨، ٣٥، ٣٨، ٤١،

٤٢، ٤٩، ٥١، ٥٦، ٥٨، ٦٠،

٦١، ٦٤، ٦٥، ٧٣، ٨٠، ٨٢،

٨٧، ٨٨، ٩٠، ١٠١، ١٠٣،

١٢٢، ١٢٧، ١٢٨، ١٣٢،

١٤٠، ١٤٦

سرطان الثدي ١٠، ١٣، ٣١، ٥٨

سرطان الرحم ٢٥

ف

الفحص الشرجي ٢٣، ٢٥، ٢٦،
٢٧، ٢٨، ٢٩، ٣٠، ٣١، ٣٢،
٣٣، ٣٤، ٤١، ٤٥، ٤٦، ٦٤،
٦٥، ٦٩، ٧١، ١٠٤، ١١٧

الفحص المسحي والكشف المبكر ٢٥

فلوتاميد ١٧

فليمنج ١٩

فيتامين-د ١٢، ١٣، ١٦

فيناستيريد ١١

ق

قرص المادة الغفل ١٣

قطع الوعاء الناقل ١٠

قيم جليسون ٢٠، ٢١، ٥٦، ١٢٩

ك

كاتالونا وزملاء ٣٢

كارتونويدات ١٢

كانتوف وزملاؤه ١١

الكربوكسي النهائي ١١

الكربوكسي ١١

كلية الأطباء الأمريكيين ٢٧

علاج إبطاء نمو السرطان ٣

العلاج الإشعاعي الخارجي ٢، ٨٤،

٨٩، ٩٥، ٩٩، ١٤٦

العلاج الهرموني الفعال ١٦

العلاج الهرموني ١٩

العلاج بالانتظار المترقب ٢، ٨٩

العلاجات الكيميائية الوقائية ١٥

العمر ٤، ٥، ٨، ١٠، ١٢، ١٧،

٢٢، ٢٩، ٣٦، ٣٩، ٤٧، ٤٨،

٦٥، ٨٧، ١١٤، ١١٩، ١٢٦،

١٢٧، ١٢٨

العوامل البيئية، ٨، ١٠، ١٤

عوامل الخطورة ٨، ١٢٢، ١٢٩،

١٣٤

العوامل الكيميائية ١١

عوامل وراثية مهينة، ١٤، ١٦

غ

غدة البروستاتا ١٠، ٣٢، ٣٥، ٣٧،

٤٨، ٧٤، ١١٥، ١٤٦

الغدد اللمفاوية الحوضية ٢٨، ٩٦،

١٠٥

المستقبلات الجينية للأندروجين ١١

مستويات (IGF-I) ١١

المنطقة العبورية ١٠، ٤٨

المنطقة المحيطة ١٠

ميتلين وزملاؤه ٣٤، ٣٥

٥

نسبة ٣٠

النسيج الظهاري ١٥، ٣٠، ٤٨،

٤٩، ٥٠، ٥١، ٦٠، ٦٥

النظام الغذائي ١٠، ١١

نظام جليسون للتصنيف ٥١، ٥٣

٥

هرمون DHT ١٠

الهرمون الذكري ١٠

هرمون ثنائي هيدرو تستوستيرون ١١

هرمونات الذكورة ١٠

الهيكل العظمي المحوري ٢٨

٦

وانج وزملاؤه ٣٠

الوقاية الأولية، ١٥

الوقاية الثانوية، ١٥

٢

ماكجيل وزملاؤه ٤٧

متوسطة التمايز ١٩

المجموعة الضابطة ٩، ١١

مجموعة المهام الكندية للخدمات

الوقائية ٢٧

مجموعة المهام الوقائية الأمريكية ٢٦

مسبار العظام النووي ١٦، ٧٣

مستضد البروستاتا المناوع ٢، ٤، ٥،

١٥، ١٩، ٢١، ٢٣، ٢٤، ٢٥،

٢٦، ٢٧، ٢٩، ٣٠، ٣١، ٣٢،

٣٣، ٣٤، ٣٥، ٣٦، ٣٧، ٣٨،

٣٩، ٤٠، ٤١، ٤٥، ٥٠، ٥١،

٥٧، ٥٨، ٥٩، ٦١، ٦٣، ٦٤،

٦٥، ٦٦، ٦٩، ٧٠، ٧٢، ٧٣،

٧٦، ٧٨، ٧٩، ٨٠، ٨١، ٨٣،

٨٤، ٨٦، ٩٠، ٩٢، ٩٣، ٩٦،

٩٧، ٩٨، ٩٩، ١٠٤، ١١٧، ١٢٧،

١٢٨، ١٢٩، ١٣٠، ١٣١،

١٣٣، ١٣٤، ١٣٥، ١٣٦،

١٣٧، ١٣٨، ١٣٩، ١٤٢،

١٤٣، ١٤٤، ١٤٥، ١٤٦، ١٤٧