

دراسة تشريحية مرضية وسريية لعينات غدة الموثة في مشفى الأسد الجامعي

الدكتور عيسى يوسف أحمد*

(تاريخ الإيداع 29 / 4 / 2010. قُبل للنشر في 8 / 7 / 2010)

□ ملخص □

تعطي ضخامات الموثة السليمة و الخبيثة أعراضاً بولية تؤدي إلى تخريب حياة الإنسان الطبيعية أو تنهي حياة المريض، ولأن الموتى الذين لديهم سرطانة موثة غير مشخصة أكثر من الرجال المشخص لديهم سرطانة أثناء الحياة ، فإنه من الواجب دوماً محاولة البحث عن الأمراض الخطيرة بكل الوسائل السريية والتشريحية المرضية وذلك عن طريق تكرار أخذ الخزع من الموثة بهدف الكشف المبكر عن السرطانات الكامنة أو الخفية أو السرطانات المتظاهرة سريياً، ذلك كله بغية العلاج المبكر للأمراض و تحسين إنذارها.

تبين الدراسة الإحصائية و التشريحية المرضية لعينات الموثة أن -بعض النظر عن عمر المريض وحجم ووزن الغدة المستأصلة- احتمال وجود أورام خبيثة يبقى وارداً، ويجب البحث في خزعات الموثة عن عوامل الخطر أو التغيرات الشكلائية المؤهبة لنشوء وتطور الخبث الموثي، مثل الالتهاب المزمن والأورام الموضعة ضمن الظهارة وفرط تنسج الخلايا القاعدية أو فرط تنسج الموثة السليم.

الكلمات المفتاحية: السرطانة الموثية، الورم الموضع ضمن الظهارة، فرط تنسج الموثة السليم.

* مدرس - قسم التشريح المرضي - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

Histopathologic and Clinical Study of Prostatic Specimens in University Al-Assad Hospital in Lattakia.

Dr. Issa Yusuf Ahmad*

(Received 29 / 4 / 2010. Accepted 8 / 7 / 2010)

□ ABSTRACT □

Benign and malignant prostatic enlargements give urinary symptoms, which lead to the destruction of patient's life or terminating it, and because of the dead who have undiagnosed prostatic carcinoma more than men diagnosed with carcinoma during life, it should always try to search for serious diseases by all available clinical and histopathological methods, such as repeated biopsies of prostate in order to early detect latent or occult cancers and clinically demonstrator cancers, each with a view to treatment of diseases and improve the prognosis.

The statistical and histopathologic studies of samples show that regardless of the patient's age and size and weight of the removed gland, the likelihood of the presence of malignant tumors remains an option and must be sought in biopsy prostate risk factors or morphologic changes predisposing to the emergence and development of prostatic malignancy, such as chronic inflammation, intraepithelial neoplasia, basal cell and benign hyperplasia.

Keywords: prostatic carcinoma, prostatic benign hyperplasia, intraepithelial neoplasia

* Assistant Professor, Department of Pathology, Faculty of Medicine; Tishreen University, Lattakia, Syria.

مقدمة:

تبدأ العملية المرضية المؤدية إلى فرط تنسج الموثة السليم قبل سن الثلاثين [1]، و يؤدي زيادة حجم الموثة إلى إعاقة جريان البول من المثانة؛ بسبب الضغط على الإحليل الموثي و خاصة الناشئة عن فرط التنسج، وتعطي أعراضاً بولية سريرية واضحة، و غالباً ما تشير إلى أمراض خطيرة يجب البحث عنها و كشفها ومعالجتها باكراً قدر الإمكان [1-7]. أظهرت الدراسات الحديثة تزايد نسبة حصول ضخامة الموثة السليمة والخبيثة [3، 7-13]. يشاهد فرط تنسج الموثة في الرجال بنسبة 20% في عمر 40 سنة و تصل إلى 70% في عمر الستين و 90% في السبعين من العمر [7، 8]. وتشير بعض المراجع إلى أن فرط تنسج الموثة السليم يتظاهر سريرياً بنسبة 50% بشكل عام [1، 8، 12]. وخبث غدة الموثة هو المرض الأكثر شيوعاً من بين الخباثات الكامنة لدى الإنسان أو أورام الأعضاء الداخلية لدى الرجال، و يعتبر السبب الثاني للوفيات من السرطانة في أمريكا و نسبته 10% من حالات الموت الناتج عن السرطانة كلها [1، 6، 8، 10، 14، 15]، ونسبة الرجال الذين يحصل لديهم سرطانة الموثة الكامنة 20% في العقد الخامس من العمر و 70% في الأعمار 70-80 سنة [8]، بينما في مرجع آخر [7] 75% من حالات سرطانة الموثة هم رجال تتراوح أعمارهم بين 60-80 سنة، و الحصول الحقيقي هو أكثر من ذلك بكثير بسبب عدم التظاهر السريري أو أن السرطانة موضعة أو خفية (Occult carcinomas) لأن معظمه ينشأ في الأجزاء المحيطة من الغدة و لا تكشف إلا بالجس عبر المستقيم [1]، ويكشف حوالي 70-90% من خبث الموثة صدفةً نتيجة استئصال الغدة لعلاج فرط الضخامة أو فرط التنسج أو بعد تشريح الجثة و فحص الغدة المتضخمة إذ تظهر الخباثة الكامنة (Latent carcinomas) بنسبة 10% [1]. بينت الأبحاث العديدة المعاصرة أنه تسبق سرطانة الموثة آفات خبيثة موضعة ضمن الظهارة تكشف روتينياً أو باستعمال ملونات مناعية كيميائية نسيجية [1، 16-19]، ومن المهم الكشف عن الآفات الورمية الخبيثة الموضعة [5، 20] سواءً كان ذلك من خلال خزعة الإبرة أو تجريف عبر الإحليل أم الاستئصال الجزئي أم الكامل للغدة [21-25]. حيث إن اختبار PSA في السيروم غير مفيد في كشف السرطانة الموضعة ضمن الظهارة (Prostatic=PIN Intraepithelial Neoplasia)

[1، 5، 26-29] و هو مفيد في معظم سرطانات الموثة المرشحة [30، 1، 31]، وخاصة لدى الرجال في سن تحت 70 سنة من العمر [32، 33] هذا الاختبار نوعي للغدة وليس نوعياً للسرطانة لأنه قد يرتفع في حالات التهاب الموثة أو فرط التنسج السليم أو عقب أخذ خزعة أو بعد الدفق [1]. ويعتبر الورم داخل الظهارة وفرط تنسج الخلايا القاعدية آفة ما قبل سرطانية [1، 34-40]، يتطور الورم الموضّع داخل الظهارة عالي الدرجة (High grade PIN) إلى سرطانة، و يكشف في الخزعة اللاحقة بنسبة 35-50% [6]، و يقول باحث آخر إنه يتطور إلى سرطانة غازية خلال 1-3 سنوات بنسبة 30-50% [40-42]. نسبة مصادفة الورم الموضع داخل الظهارة في فحص الموثة بعد الموت هي 82% ممن لديهم سرطانة و 43% ممن لديهم فرط تنسج سليم [37، 43]. اتفق كثير من الباحثين على أنه يؤدي الالتهاب المزمن في الموثة إلى فرط تنسج أو سرطانة أو تحول فرط التنسج إلى الخبث [44-49]، ويعتبر البعض فرط التنسج السليم عامل خطر لتطور السرطانة [44] بينما لا يرى آخرون ذلك [50].

وعلى اعتبار أن التأخير في التشخيص و بالتالي بالعلاج يسيء كثيراً إلى الإنذار [1، 51]، فإنه من الواجب إجراء مسح لكل الرجال بعد سن الخمسين، سواءً أكان ذلك باختبار مستوى PSA أم بالتصوير الشعاعي أو بالخزعة لتحري وجود تغيرات مؤهبة للخبث أو وجود ورم موثي [6، 28، 52].

أهمية البحث وأهدافه:**تتبع أهمية البحث من النقاط الآتية:**

- 1- تزايد حالات ضخامة الموثة السليمة و الخبيثة التي تخرب حياة الإنسان بما تسببه من أعراض سريرية و تهدد حياته [53-55].
- 2- استمرار وجود حالات التشخيص المتأخر للخباثة الموثة الذي يسبب كثيراً للإندثار .
- 3- عدم التمكن من تشخيص الآفات ما قبل السرطانية أو الأورام داخل الظهارة، و عدم التمكن من كشف السرطانات الخفية ذات الحجم الصغير بالطرق السريرية.
- 4- وجود عدد كبير من سرطانات الموثة الكامنة التي تموت مع الإنسان التي لا تكشف إلا بعد الموت عن طريق تشريح الجثة.

يمكن تلخيص أهداف الدراسة بما يلي:

- 1- تنميط أورام الموثة النسيجي.
 - 2- كشف العلامات النسيجية التي تعدّ مقدمة للسرطانة الغازية في الدراسة النسيجية للعينات السليمة.
 - 3- رصد درجات التصنيف النسيجي للسرطانات في الخبث الموثي.
 - 4- دراسة إحصائية لأعمار المرضى في فرط التنسج السليم و السرطانة.
 - 5- دراسة إحصائية لأوزان الغدة المستأصلة و أحجامها في السلامة و الخبث مع المقارنة بينهما.
- تمّ إجراء هذا البحث في كلية الطب البشري و مشفى الأسد الجامعي في الفترة بين 1/12 / 2010 م و 2010/4/27 م.

طرائق البحث ومواده:

تمّ تجميع عينات الموثة في مخبر التشريح المرضي في مشفى الأسد الجامعي التابع لجامعة تشرين من عام 2007-2009م. كان عدد العينات الكلي 187، يشاهد تفاصيل توزيعهم في الجدول (1) والشكل (1). تمت الدراسة العيانية والنسيجية للعينات، أخذ وزن العينات الاستئصالية وحجمها، تمّ إجراء مقاطع متسلسلة بفواصل 3مم للعينات التي تمّ استلامها بعد البدء بالبحث، و قمت بالدراسة النسيجية بعد أخذ مقاطع عديدة وصيّها في الشمع، ومن ثمّ تلويينها بالهيماتوكسيلين وايوزين في نفس المخبر. أما العينات القديمة فتمّ الرجوع إلى أرشيف مخبر التشريح المرضي ومعاينتها ودراستها بالمجهر الضوئي. التصنيف المُعتمد هوتصنيف غليسون (Gleason's microscopic grading) الجدول (2). تمّ في الدراسة الإحصائية اعتماد اختبار الفرضيات لمُحاولة إجراء اختبارات حول الفرق بين وسطي مجموعتين مختلفتين في مجتمع طبيعي (57، 56). التساؤل الأساسي في اختبار الفرضيات (الابتدائية Null Hypothesis $H_0: X^{-n1} - X^{-n2} = 0$ والبديلة Alternative Hypothesis $H_1: X^{-n1} - X^{-n2} \neq 0$) هل هناك فرق جوهري بين الوسطين الحسابيين للمجموعتين (المدروستين n_1 و n_2)؟ في مؤشر دلالة $\alpha = 0.05$. نلاحظ مجموعات الأعمار في الجدول (5، 4)، إذ حذفت 11 حالة من فرط التنسج السليم و حالة واحدة من السرطانات؛ لأنه لم يتم معرفة عمر المريض فيها. كوّنت مجموعات دراسة حجم الموثة ووزنها من العينات الاستئصالية التي تمّ معرفة هذه القيم بأعداد مذكورة في الجدول (6).

النتائج والمناقشة:

وجد بالدراسة النسيجية 149 حالة فرط تنسج موثي سليم، و 8 حالات فرط تنسج مترافقة مع ورم داخل الظهارة، وثلاثين حالة خبث (منها حالة واحدة مترافقة مع سرطانة انتقالية الخلايا في المثانة وحالتان سرطانة انتقالية الخلايا ممتدة من المثانة إلى الموتة). يبين الجدول (1) توزع الحالات على ثلاث سنوات بحسب السلامة والخبث مقرونة بنوع الخزعة (حيث تم ضم فرط التنسج المترافق مع ورم داخل الظهارة إلى مجموعة الأورام الخبيثة).
الجدول (1) توزع عينات الموتة على سنوات الدراسة بحسب نوع الخزعة و التشخيص التشريحي المرضي من حيث الخبث والسلامة.

نمط الخزعة	جراحية استئصاله		تجريفية عبر الإحليل TUR		بالإبرة		المجموع
	سليم	خبث	سليم	خبث	سليم	خبث	
العام	سليم	خبث	سليم	خبث	سليم	خبث	
2007	16	3	6	1	24	4	
2008	24	6	20	1	52	14	
2009	28	2	33	4	73	20	
المجموع	68	11	59	6	149	38	

نلاحظ من الجدول (1) أن عدد الخزع هو 28,66,93 موافقة للأعوام 2007، 2008، 2009 على التوالي. عدد الخزع بالإبرة أو بالتجريف عبر الإحليل 108 (57.75%)، و هي الغالبة في العينات.

الأورام الخبيثة

الدراسة العيانية: كتلة قاسية، سطح المقطع أصفر رمادي عقدي غير محدد جيداً.
الدراسة النسيجية: توزيعهم النسيجي على النحو التالي: 1- السرطانة الغدية للعنات أو الألفية (الثانوية): غدد ذات أحجام متوسطة 1 حالة. غدد صغيرة الحجم 9 حالات. ارتشاح منتشر للخلايا الخبيثة 9 حالات. نمط غربالي 5 حالات. 2- سرطانة الألفية الكبيرة (البدئية) أربع حالات الشكل (2:3)، أحدها كانت مختلطة غدية انتقالية الخلايا، وأخرى نيرة الخلايا، و ثالثة سرطانة انتقالية الخلايا.

قد صنفت الأورام الخبيثة في مجموعات بحسب درجة التميز أو تصنيف غليسون كما في الجدول (2).

الجدول (2) يبين درجة تميز الورم و تصنيف غليسون للأورام الخبيثة.

درجة تميز الورم	سيء التميز أو غير متميز			متوسط التميز			جيد التميز		
	10/10	10/9	10/8	10/7	10/6	10/5	10/4	10/3	10/1,2
تصنيف غليسون	2	2	7	6	5	4	2	0	0
عدد الحالات	2	2	7	6	5	4	2	0	0
النسبة المئوية	39.29	39.29	39.29	39.29	39.29	39.29	39.29	39.29	39.29

قد وجد مجهرياً أنّ 39.29% من مجموع الخبث هو في درجة تميز سيئة أي في مرحلة متقدمة من تطور المرض (8-10/10) الجدول (2). أكثر من 92% من الحالات الخبيثة هم في مرحلة أكبر من 10/5 بحسب تصنيف غليسون، و هذه النسبة عالية. وعلى اعتبار أن الخبث يبدأ موضعياً و يتقدم من جيد التميز إلى سيء التميز، فمن المهم الكشف المبكر عن الأورام و الآفات المؤهبة لها ليسهل علاجها، من أجل ذلك يجب المراقبة السريرية وإجراء خزع متعددة تزيد من فرص كشف التغيرات المرضية و السرطانات [40,8، 58-61]. فقد تم كشف سرطانة الموتة لدى 15% من المرضى الذين يعانون من أعراض سريرية خاصة بفرط الضخامة الموثية [62].

لوحظ في حالات التميز السيء وجود كل علامات الكشم الخلوي مع غزو حول الأعصاب أو الأوعية في 4 حالات، الشكل (5،4)، تعتبره بعض المراجع دليلاً على غزو السدى و المحفظة أو الامتداد خارج الغدة، أي مرحلة متقدمة من السرطانة.

عدد حالات فرط التنسج المرافق للأورام داخل الظهارة 8 (5.10%) من بين حالات فرط التنسج (149 سليم + 8 حالات مترافقة مع تغيرات ما قبل سرطانية ضمن الظهارة) الجدول (3)، بينما في دراسات أخرى وجدت بنسبة 2.1-94% من حالات فرط تنسج الموثة السليم [63-66]، و في 13% من خزع الموثة [67]. منهم 3 منخفضة الدرجة (Low grade PIN grade I)، و 5 حالات عالية الدرجة (HGPIN grade II or III) الجدول (3). حيث وجدت ثلاث حالات من النمط الغريالي مع شذوذات خلوية، الأشكال (6، 7) و حالتان من نمط المسطح مع تطبيق الظهارة و لا نمطية خلوية الشكل (8). وجدت حالة منها مترافقة مع فرط تنسج الخلايا القاعدية الشكل رقم (9).

الجدول (3) يظهر عدد الحالات المترافقة مع عناصر التهابية في التغيرات المرضية النسيجية المختلفة.

المجموع	خبت منقل من المئات	أورام خبيثة مرتشحة	فرط تنسج مع أورام داخل الظهارة		فرط تنسج موثي سليم	التغيرات المرضية
			عالية الدرجة	منخفضة الدرجة		
84	0	28	5	3	48	يوجد عناصر التهابية
103	2	0	0	0	101	لا يوجد عناصر التهابية
187	2	28	5	3	149	المجموع

فرط تنسج الموثة:

الدراسة العيانية: كتل عقيدية قاسية الشكل (10) مختلفة الأحجام و الأشكال، تباين حجم العقيدات و شكلها، مناطق لينة كيسية صغيرة مع نز مواد بيضاء، مناطق بيضاء إلى صفراء، مع وجود بؤر سمراء بنية (خراجات مجهرية)، الشكل (11).

الدراسة النسيجية: أبدى فرط التنسج السليم وجود تكاثر غدي و سدوي بدرجات متباينة مع توسعات كيسية ومفرزات الشكل (12،13)، حليمات، الظهارة المبطنة للغدد مضاعفة، الشكل (14،15)، لا يوجد شذوذات نووية أو خلوية. عقيدات تكاثرية تسيطر فيها العناصر السدوية و أخرى تسيطر فيها الغدد، وهناك تدرج بين الحدين ، ظهر الضمور الغدي في 6 حالات (4.03%) من أصل 149 حالة فرط تنسج سليم.

رصدت مظاهر التهابية مزمنة في 84 عينة (44.92%) من أصل 187 حالة الجدول (3)، الشكل (14)، فرط تنسج سليم 48 (32.21%) من مجموع فرط التنسج السليم و 8 تنتمي إلى مجموعة الأورام الموثية داخل الظهارة المرافقة لفرط التنسج الموثي، و 28 حالة أورام خبيثة. بينما يقول آخر [68] بوجود التهاب مزمن في فرط التنسج السليم بنسبة 43.1%. يوجد مظاهر التهابية حادة في 5 حالات من الحالات التي درستها إضافةً إلى المظاهر المزمنة و حبيوم في حالة واحدة.

الدراسة الإحصائية:

من أجل معرفة فيما إذا كان هناك انحرافات في أعمار المرضى لعام 2007 و 2009م. أظهرت الدراسة الإحصائية عدم وجود فروق جوهرية بين أعمار مجموعتي الأورام الخبيثة (المجموعتان 1 و 5) للأعوام 2007-2009م و كذلك للأورام السليمة (المجموعتان 2 و 6)، وقد يعزى ذلك إلى تأخر توجه المريض إلى الطبيب أو إلى استعمال أدوية ملطفة للأعراض السريرية، الجدول (4).

الجدول (4) مجموعات الدراسة الإحصائية العمرية بحسب المرض و العدد و يبين الوسط الحسابي ($\text{mean}=\bar{X}_n$) و الانحراف المعياري (Standard Deviation)، و القيمة الإحتمالية (Probability value)

رقم المجموعة	المرض	العدد n	الوسط الحسابي \bar{X}_n	الانحراف المعياري	قيمة الإحتمالية P
2007	خبث	4	67.88	7.79	P=0.975
	سليم	24	76.25	11.61	
2008	خبث	14	76.36	6.12	P= 0.975
	سليم	49	72.49	8.33	
2009	خبث	19	69.95	11.02	P=0.975
	سليم	65	68.55	8.90	

نلاحظ من الجدول (5) أن أكثرية المرضى هم في المجال العمري (61-90 سنة) بشكل عام 151 مريض (86.29%) من مجمل المرضى، والخبث 28 مريضاً (96.55%) من أصل 29. و عدد المرضى بفرط التنسج المرافق للورم داخل الظهارة 6 (75%) من أصل ثمانية مرضى، أما فرط التنسج السليم فالعدد هو 117 (84.78%) من أصل 138. هذه النسب لا تختلف كثيراً عن بعض المراجع [1،7،8].

الجدول (5) توزع المرضى على المجموعات العمرية بحسب نوع المرض.

نوع المرض	تحت سن الخمسين	60-51	70-61	80-71	90-81	91- وما فوق	المجموع
ورم خبيث	1	0	9	10	9	0	29
فرط تنسج مع PIN	0	2	3	2	1	0	8
فرط تنسج سليم	1	19	64	40	13	1	138
المجموع	2	21	76	52	23	1	175

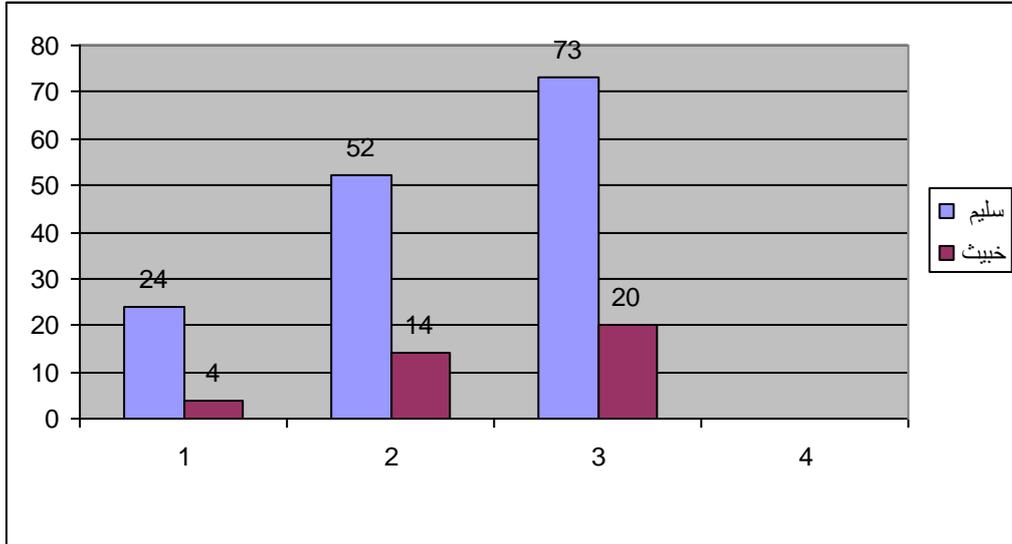
لأجل رصد أي اختلافات بين وزن أو حجم الغدة المستأصلة في حالة مجموعات مرضى الخبث (المجموعتان 7 و8) و السلامة (المجموعتان 9 و10)، نظمت لأجل ذلك جداول تتضمن فقط العينات الاستتصالية التي ذكر وزنها و حجمها أو تم قياسها في مخبر التشريح المرضي الجدول (6). بيّنت الدراسة الإحصائية أنه لا يوجد فروق جوهرية بين أوزان الموثة و أحجامها في حالات الخبث والسلامة. لذلك أمام أي ضخامة بغض النظر عن الحجم أو الوزن فإنه يجب أن نفكر باحتمال وجود الخبث والسلامة بشكل دائم. لكن يقول أحد الباحثين [69] إن الحجم حتى 45 سم³ هو ورم خبيث مع غزو للمحفظة وخارجها، وحجم الموثة أكبر من ذلك لا يُرجح وجود هذا الغزو.

الجدول رقم (6) يوضح متوسط أحجام و أوزان الموثة و الانحراف المعياري لهذه القيم.

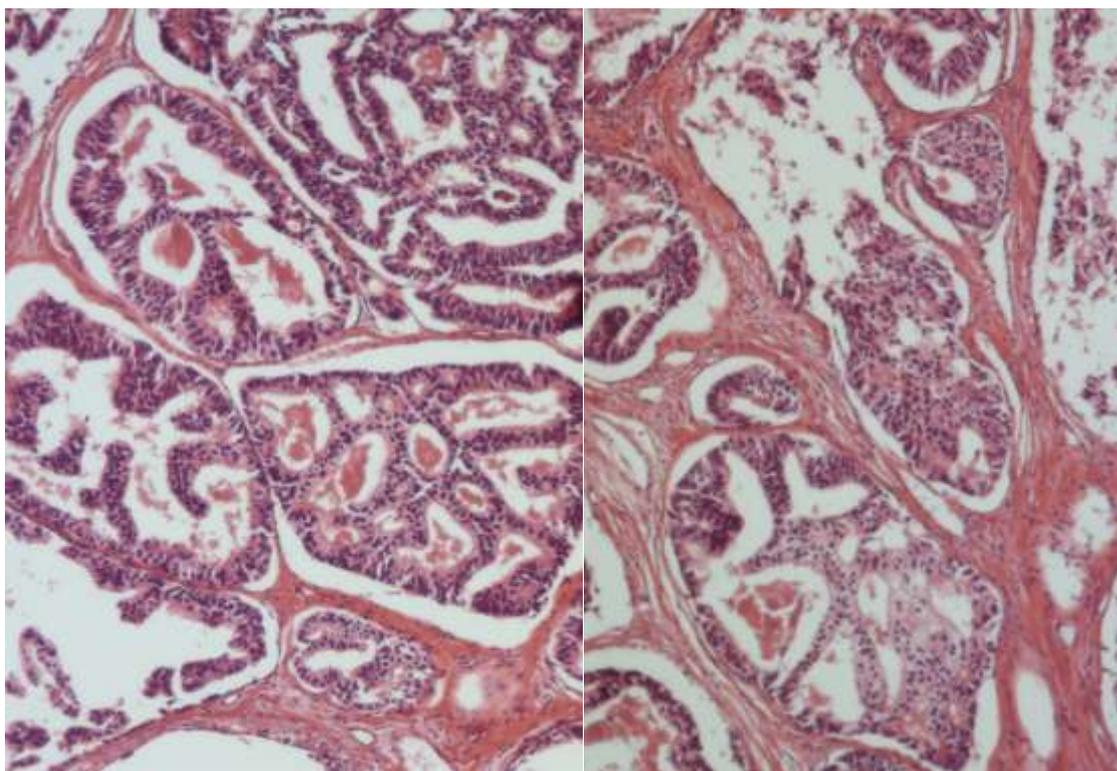
رقم المجموعة	المرض	العدد n	الوسط الحسابي \bar{X}_n	الانحراف المعياري	قيمة الإحتمالية P
7 (الوزن غ ث)	خبث	8	34.25	23.060	P=0.975
	سليم	50	56.49	44.848	
9 (الحجم سم ³)	خبث	9	59.6	59.616	P=0.975
	سليم	60	71.01	57.930	

الاستنتاجات والتوصيات:

- 1- نظراً لوجود أورام صغيرة الحجم و أورام داخل الظهارة يجب دراسة عبا نية و مجهرية متأنية لعينات الموثة بإجراء مقاطع بفاصل 3مم ومن مناطق متباينة، و يجب فحص كامل الخزعة.
- 2- في حالة وجود مظاهر نسيجية في تقرير التشريح المرضي تعتبر عوامل خطر لتطور السرطانة (مثل الالتهاب المزمن وفرط التنسج و الورم داخل الظهارة أو فرط تنسج الخلايا القاعدية)، يجب أن نكرّر الخزعة من أمكنة مختلفة و نراقب المريض سريرياً بشكل مستمر .
- 3- بغض النظر عن حجم ووزن الغدة المستأصلة يجب أن ندرسها تشريحياً مرضياً بعناية فائقة وإجراء مقاطع بفاصل 3مم لكشف الأورام و التغيرات المؤهبة للخبث.
- 4- في حال وجود أية علامة سريرية على ضخامة الموثة يجب تحري وجود السرطان أو علامات الخطر لتطوره ، وذلك باستعمال الطرق السريرية كلها أو أخذ خزعات عديدة.

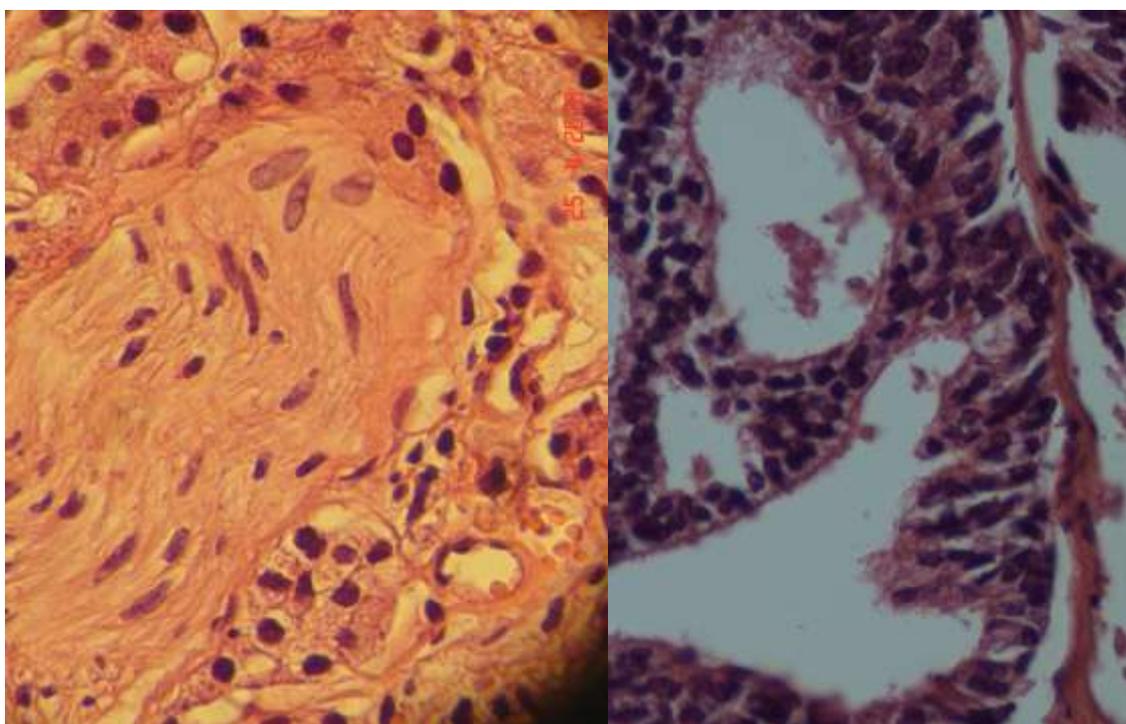


الشكل (1) يظهر توزع السرطانات و فرط التنسج على سني الدراسة، 3: 2009 ، 2: 2008 ، 1: 2007



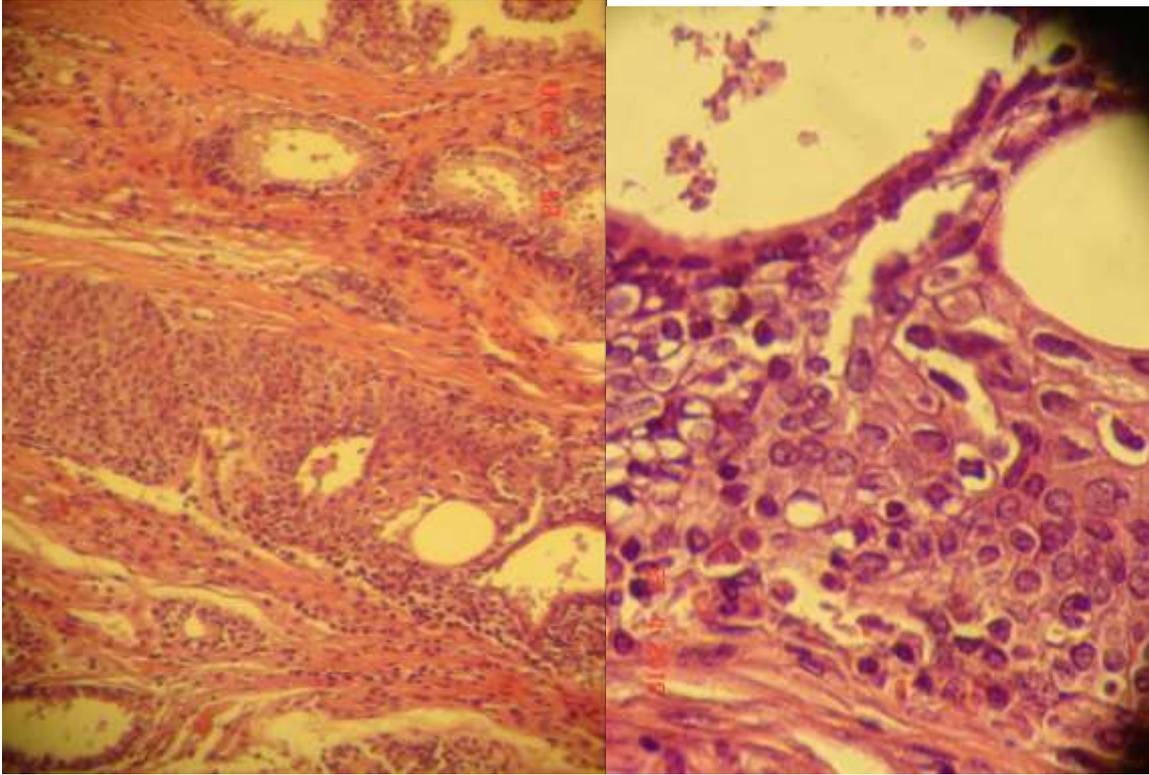
الشكل (3) سرطانة الأفتنية الكبيرة

الشكل (2) سرطانة الأفتنية الكبيرة



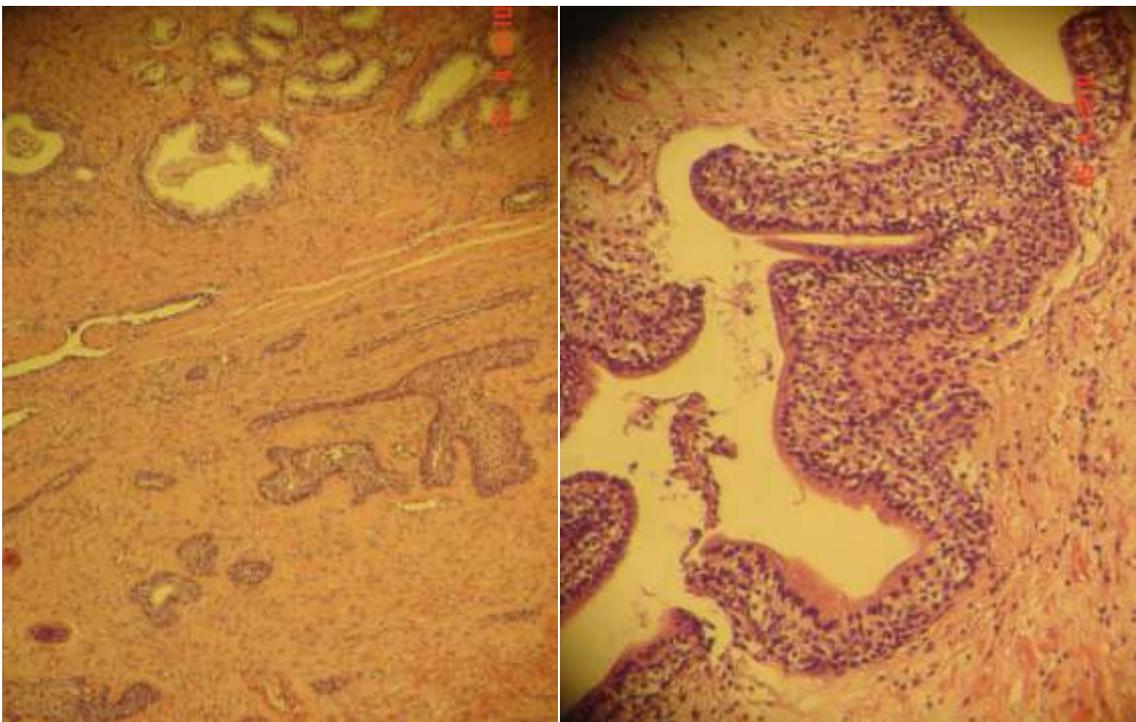
الشكل (5) غزو الخلايا الخبيثة حول العصب

الشكل (4) الكشم الخلوي في سرطانة الأفتنية الكبيرة



الشكل (7) الورم داخل الظهارة، النمط الغريالي

الشكل (6) الشذوذ الخلوي في الورم داخل الظهارة

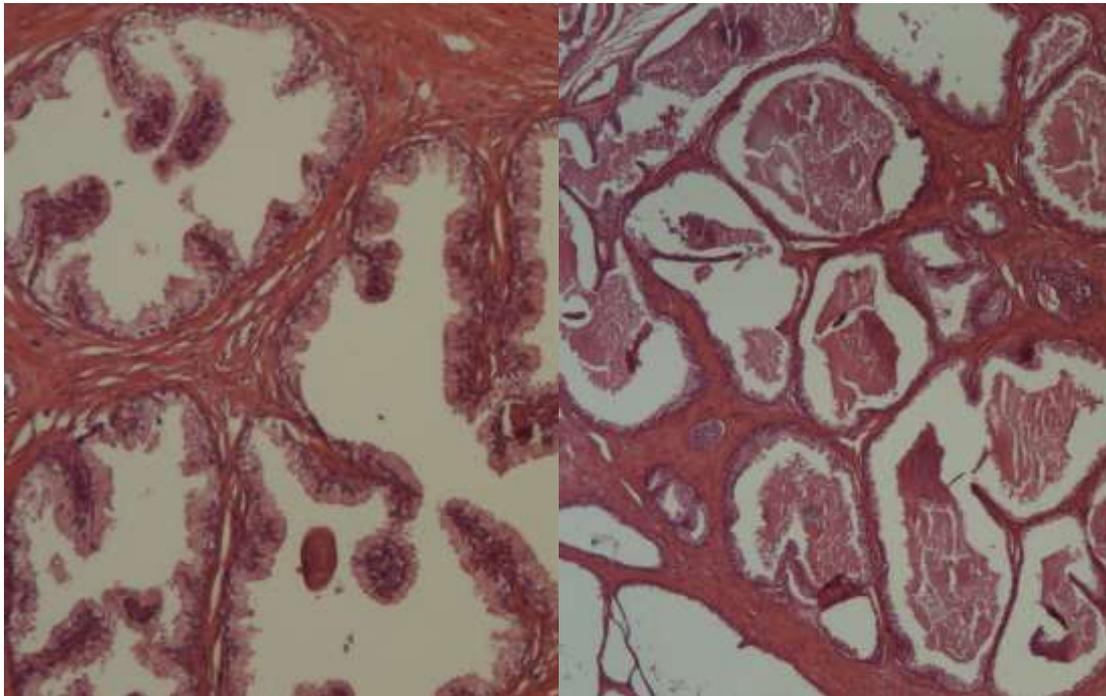


الشكل (9) فرط تنسج الخلايا القاعدية

الشكل (8) الورم داخل الظهارة النمط المسطح مع التطيق

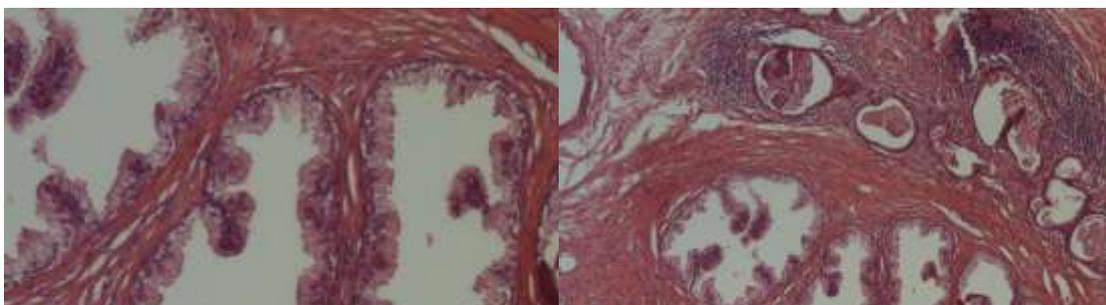


الشكل (10) فصين من الموثة مظهر عقيدي فرط تنسج سليم الشكل (11) سطح مقطع فصي الموثة مع بؤر بنيّة خراجات مجهرية.



الشكل (13) فرط تنسج سليم، حليمات

الشكل (12) فرط تنسج سليم، توسعات كيسية و مفرزات



الشكل (14) فرط تنسج سليم

الشكل (15) فرط تنسج سليم

المراجع:

- 1- ROSAI, J. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*. 8th ed., Mosby, USA & London, 2004, 2977.
- 2- Agency for Healthcare Research and Quality. *Comparative Effectiveness of Therapy for Clinical Localized Prostate Cancer*. 25sept. 2008, <<http://effectivehealthcare.ahrq.gov/healthInfo.cfm>? > 5Sept.2009 <<http://cme.medscape.com/viewarticle/580896>>
- 3- FUKAGI, T.; MARUGAMA, K.; NAGATA, M.; MORITA, M.; NAOE, M.; YOSHIDA, H. *Practice pattern regarding prostate cancer and benign prostatic hyperplasia in Japanese primary care practitioners*. Int.J Urol. Vol. 14, №.5, 2007, 412-5, 8Nov. 2009. <<http://www.medscape.com/medline/abstract/17511723>>
- 4- CORNU, J.N.; ROUPRET, M. *Evaluation of symptoms in patients with benign prostatic hyperplasia*. Prog Urol. Vol. 17, №.5, 2007, 1023-1025, 9Nov. 2009. <<http://www.medscape.com/medline/abstract/17969783>>
- 5- KRANJCEVIC, K.; MARKOVI, B.B. *Who work in the prevention and early detection of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer in Croatia?* Acta Med, Croatia. Vol. 61, №.1, 2007, 45-48, 2Oct. 2009. <<http://www.medscape.com/medline/abstract/17593640>>
- 6- THEODORESCU, D.; KRUPSKI, L.T. *Prostate Cancer-Biology, Diagnosis, Pathology, Staging and Natural History*. Update, 21May 2009, 4Nov. 2009. <<http://emedicine.medscape.com/article/458011-overview>>
- 7- RUBIN, E. *Essential Pathology*. 3rd ed., Lippincott Williams & Wilkins, USA, London, & Tokyo, 2001, 786.
- 8- KUMAR, V.; ABUL, K.A.; FAUSTO, N. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 7th ed., Elsevier Saunders, International Ed., 2005, 1525.

- 9- MULCAHY, N. *Prostate Cancer Overdiagnosis in the United States, The dimensions Revealed.* J Natl. Cancer Inst, August31. 2009, 230Oct. 2009. <<http://www.medscape.com/viewarticle/708206>>
- 10- WAGNER, D.G. *Soft tissue tumors of the prostate: a review.* Anal Quant Cytol Histol. Vol. 29, №.6, December 2007, 341-50, 25Nov. 2009. <<http://www.medscape.com/medline/abstract/18225389>>
- 11- ISAMETTIN, A.A.; FASAL, H.; HASSAN, A.; MICHAEL, G.; NICHOLAS, K. *Controversies in Prostate Cancer.* Urology, 2009, Oct29. 2009. <<http://emedicine.medscape.com/article/457889-overview>>
- 12- MCVAORYK, T. *BPH: Epidemiology and Co morbidities.* AmJ.Mnag Care. Vol.12, 2006, 3122-3128.
- 13- WILLIAM,H.;TU,W.H.;JENSEN,K.;FREIHA,F.;LIAO,J.C. *A case of Prostatic Adenocarcinoma Recurrence Presenting as Ductal Carcinoma of the Prostate.* JA.Nat.Clin.Pract Urol. Vol.5, №.1, Janl. 2008, 55-58, 21Oct. 2009. <<http://www.medscape.com/viewarticle/568834>>
- 14-JEMAL,A.;SIEGEL,R.;WARD,E.;HAO,Y.;XU,J.;THUN, M.J. *Cancer Statistic 2009 presentation.* 2009. American CancerSociety, Ca.CancerJ.Clin. Vol.59, №.4, 2009, 225-249, 9Oct. 2009. <<http://www.medscape.com/medline/abstract/19474385>>
- 15- KHAN,I.A.;NASIR,M.;AKBAR,M.;KHALLAK,I.U.; KHAN,A.N.; JAN,A.; ASIF,S.; ZIA-UR-REHMAN. *Carcinoma of prostate in clinically benign enlarged gland.* J.Ayub Med. Coll Abbottabad. Vol.20, №.2, 2008, 90-92, 18Sept. 2009. <<http://www.medscape.com/medline/abstract/19385466>>
- 16-THEODORESCU, D.; KRUPSKI, T.L. *Prostate Cancer: Management of Localized Disease.* 12Ap. 2010, 21Jan. 2009. <<http://emedicine.medscape.com/article/453705-overview>>
- 17-JOHANSSON, J.E. *Natural history of early, localized prostate cancer.* JAMA. Vol. 292, №.13, 2004, 1549-1950, 7Nov. 2009. <<http://www.medscape/medline/abstract/15467048>>
- 18- YAMANAKA Y. *Immunohistochemical analysis with anticytokeratin antibody in the prostatic epithelium.* Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi. Vol.92, №.5, July 2001, 53, 19Nov. 2009. <<http://www.medscape.com/medline/abstract/11517564>>
- 19- STANELY, A.B. *Precancerous Lesions of the Prostate.* Apr.24, 2009, 8December 2009. <<http://emedicine.medscape.com/article/447780-overview>>
- 20- KNEE,S.A.;THIBANLTIG.P.;STACK,R.S.;COEL,M.N.; FURUSATO, B.; SESTERHENN, I.A. *Use of step-section histopathology to evaluate 18F- fluoroacholine PET sextant localization of prostate cancer.* Mol Imaging. Vol.7, №.1, Jan.2008, 12-20, 18December 2009. <<http://www.medscape.com/medline/abstract/18364719>>
- 21- AUTORINO, R.; DILORENZO, G.; DAMIANO, R.; GIANNARINI, G.; DISIO, M.; OHENG, L.; MONTIROI, R. *Pathology of the prostate in radical cystectomy specimens: a review.* Syrg Oncl., Vol.18, №.1, March 2009, 73-84, 10Nov. 2009. <<http://www.medscape.com/medline/abstract/18760917>>
- 22- THOMAS, C.; WIESNER, C.; MELCHIER, S.; GILLITZER, R.; SCHMIDT, F.; THUROFF, J.W. *Indications for preoperative prostate biopsy in patients undergoing radical cystoprostatectomy for bladder cancer.* J.Urol. Vol.180, №.5, Nov.2008, 1938-41, 30Oct. 2009. <<http://www.medscape.com//medline/abstract/18801501>>
- 23- HOLMBERG, L.; BILL-AXELSON, A.; HELGESEN, F.; SALO, J.O.; FOLMERZ, P.; HOGGMAN, M.; ANDERSSON, S.O.; SPONGBERG, A.; BUSCH, C.; NORDLING, S.; PALMGREN, J.; ADAMI, H.O.; JOHANSSON, J.E.; NORLEN, B.J. A

- randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer.* NEnglJMed. Vol. 347 №.11, 12Sep. 2002, 781-9, 7Nov.2009. <<http://www.medscape.com/medline/abstract/12226148>>
- 24- CHESTECKA, Z. *Outcomes with "watchful waiting" in prostate Cancer in US Now S Good, Active Treatment May Not Be Better.* JAMA. Vol.302, 16Sept. 2009, 1202-1209, 7Oct. 2009. <<http://www.medscape.com/viewarticle/709033>>
- 25- PETTER, P.A.; YOUNG, D.J.; MARSH, W.L.; BADALAMENT, R.A. *Sextant prostate biopsies. A Histopathologic correlation with radical prostatectomy specimens.* Cancer. Vol.75, №.2, 1995, 530-8, 4Oct. 2009. <<http://www.medscape.com/medline/abstract/7529129>>
- 26- BOSTWICK, D.G.; MONTIRONI, R.; SESTERHENU, I.A. *Diagnosis of Prostatic Intraepithelial Neoplasia.* Scand.JUrol. Vol.34, №.205, 2000, 3-10.
- 27- SAKR, W.A.; BILLIS, A.; EKMAN, P.; BOSTWICK, D.G. *Epidemiology of High Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia.* Scand.J.Urol. Vol.34, №.205, 2000, 11-18.
- 28- Gretzer, M. D.; Partin, A.W. *PSA markers in prostate cancer.* Uro.Clin. N Am. Vol. 3, 2003, 677.
- 29- PETERS, J.M.; CRISSMAN, J.D. *Histopathologic diagnosis and classification of prostate Adenocarcinoma: biologic significance.* Henry Ford Hosp Med J. Vol.37, №.1, 1989, 8-13, 7Oct. 2009. <<http://www.medscape.com/medline/abstract/2670842>>
- 30- STANELY, A.B. *Precancerous Lesions of the Prostate.* Apr.24, 2009, 8December 2009. <<http://emedicine.medscape.com/article/447780-overview>>
- 31- MUCLAHY, N. *PSA Test Is Imperfect Screening Tool: what to do?* BMJ, 2009, 339:b3601, 24Sept. 2009. <<http://www.medscape.com/viewarticle/709798>>
- 32- HARRIS, R.P.; LOHR, K.N. *Screening for Prostate Cancer: An Update of the Evidence for the U.S.Preventive Services Task Force.* Ann.Int.Med. Vol.137, 2002, 917-929.
- 33- GAMBERT, S.R. *Prostate Cancer Who to Offer Screening in the Primary Care Setting.* Geriatrics. Vol.56, 2001, 22-31.
- 34-GIAN, J.; JENKINS, R.B., BOSTWICK, D.G. *Genetic and Chromosomal Alterations in Prostate Intraepithelial neoplasia and Carcinoma Detected By Fluorescence in Situ Hybridization.* Eur.Urol. Vol.35, 1999, 479-483.
- 35- HUSSLET, O.; EPSTEIN, J.I.; AMIN, M.B. *Cell Proliferation, Oncogenes, and Tumor Suppressor Gene Status in Adenosis with Comparison to benign Prostatic Hyperplasia, Prostatic Intraepithelial Neoplasia, and Cancer.* Hum.Pathol. Vol.30, 1999, 1577-1086.
- 36- BOSTWICK, D.G. *Prostatic Intraepithelial Hyperplasia is a Risk Factor for Cancer.* Semin.Urol. 1999, 17, 187-198.
- 37- BORBOROGLU, R.G.; COMER, S.W.; RIFFENBURGH, R. H.; AMLING, C.L. *Extensive Repeat Transrectal Ultrasound Guided Prostate Biopsy in Patients with Previous Benign Sextant Biopsies.* JUrol. Vol.163, №.1, 2007, 158-162.
- 38- BROSMAN, S.A. *Precancerous Lesions of the Prostate.* Updated Apr.24, 2009, 9Nov. 2009. <<http://emedicine.medscape.com/article/447780-overview>>
- 39- BOSTWICK, D.G.; BRAWER, M.K. *Prostatic Intraepithelial Neoplasia and Early Invasion in Prostate Cancer.* Cancer. Vol.59, №.4, 1987, 788-794.
- 40- MAXWELL, V.M.; KATSUTO, S.; GARY, D.G. *Significance of High-Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia on Prostate Biopsy.* Urologic Oncology: seminars and original Investigations. 21, 2003, 145-151.
- 41- NOVIS, D.A.; ZARBO, R.J.; VALENSTEIN, P.A. *Diagnostic Uncertainty Expressed*

- in Prostate Needle Biopsies. A College of American Pathologist Q-Probes Study of 15753 Prostate Needle Biopsies in 332 Institutions. Arch.Pathol.Lab.Med. 1999, Vol.123, №.8, 687-692.*
- 42- OROSIO, R.; O'DOWD, G.; KUNNEL, B.; MILLER, M.C.; VELTRI, R.W. *Observation on Pathology Trends in 62537 Prostate Biopsies Obtained From Private practices in the United States. Urology. 1998, Vol. 51, №.2, 186-195.*
- 43- MCNEAL, J.E.; BOSTWICK, D.G. *Intraepithelial Dysplasia: A premalignant Lesion of the Prostate. Hum.Pathol. Vol.17, №.1, 1966, 64-71.*
- 44- ALCARAZ, A.; HAMMERER, P.; TUBARO, A.; SCHRODER, F.H.; CASTRO, R. *Is There Evidence of a Relationship Between Benign Prostatic Hyperplasia and Prostate Cancers? Findings of a Literature Review. European Urology. Vol.55, №.4, April 2009, 864-875.*
- 45- SCIARRA, A.; DISILVERIO, F.; SALCICCIA, S.; MARIA, A.; GOMEZ, A.; GENTILUCCI, A.; GENTILE, V. *Inflammation and Chronic Prostate Disease: Evidence for a Link? Europ.Urol. Vol.52, №.4, 2007, 964-972.*
- 46- KAPLAN, S.A. *Analysis of the Inflammatory Network in Benign Prostate Hyperplasia and Prostate Cancer. J.Urol. Vol.173, №.1, 2005, 161.*
- 47- GREGOIRE, R.; AURELIEN, D.; YUES, A.; FLANCIS, V.; ALEXANDRE, T. *Should we Investigate Prostatic Inflammation for the Management of Benign Prostate Hyperplasia? Europ.Urol.Supp. Vol.8, №.13, 2009, 879-886.*
- 48- KRAMER, G.; MITTEREYGER, D.; MARBERGER, M. *Is Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) an Immune Inflammatory Disease? Europ.Urol. Vol.51, №.5, 2007, 1202-1216.*
- 49- BARIGANTI, A.; CAPITANIA, U.; SUARDI, N.; GALLINA, A.; SALONIA, A.; BIANCHI, M.; TUTOLO, M.; DIGIROLAMO, V.; GUAZZONI, G.; RIGATTI, P.; MONLORSI, F. *Benign Prostatic Hyperplasia and its Aetiologies. Europ. Urol.Supp. Vol.8, №.13, 2009, 865-871.*
- 50- BOSKOWICK, D.G.; BURKE, H.B.; DJAKIEW, D.; EULING, S.; HO, S.M.; LANGOLPH, J.; MORRISON, H.; SONAWANE, B.; SHIFFLETT, T.; WATERS, D.J.; TIMMS, B. *Human Prostate Cancer Risk Factors. Cancer, Vol. 101, №.10, 2004, 2371-2490.*
- 51- EASTHAM, J.A.; KUROIWA, K.; OHORI, M.; SERIO, A.M.; GARBONOS, A.; MARU, N.; VICKER, A.J.; SLAWIN, K.M.; WHEELER, T.M.; RENTER, V.E.; SCARDINO, P.T. *Prognostic Significance of location of positive margins in radical prostatectomy specimens. Urology, 2007, Vol.70, №.7, 965-969, 25Nov. 2009. <<http://www.medscape.com/medline/abstract/18068455>>*
- 52- MULCAHY, N. *One third of Men undergo PSA Test without Discussion, Survey Says. Arch Inter. Med. Vol.169, 2009, 1557-1559, 1611-1618, 9Nov. 2009. <<http://www.medscape.com/viewarticle/709628>>*
- 53- GADES, N.M.; JACOBSON, D.J.; GIRMAN, C.J.; ROBERTS, R.O.; JACOBSEN, S.J. *Prevalence of Conditions Potentially Associated with Lower Urinary Tract Symptoms in Men. BJU.Int. Vol.95, 2005, 549-553.*
- 54- FARLAY, J.; AUTIER, P.; BONIOL, M.; HEANUE, M.; COLOMBET, M.; BOYLE, P. *Estimates of the Cancer Incidence and Mortality in Europe in 2006. Ann.Oncol. Vol.18, 2007, 581-592.*
- 55- COLONNA, M.; DANZON, A.; DELAFOSSE, P.; MITTON, N.; BARA, S.; BOUVIER, A.M.; GANRYO, O.; GUIZARD, A.V.; LAUNOY, G.; MOLINIE, F.; SAULEAU, E.A.; SCHVARTZ, C.; VETTEN, M.; GROSCLAUDE, P.; TRETTARE,

- B. *Cancer Prevalence in France: time trend, situation in 2002 and extrapolation to 2012*. Eur.J.Cancer. Vol.44, 2008, 115-122.
- 56- MUNRO, B.H.; WILLIAM, F.; CHESTNUT, H. *STATISTICAL METHODS FOR HEALTH CARE RESEARCH*. 5th ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005, 494.
- 57- محمود طيوب. الإحصاء الحيوي. جامعة تشرين، مديرية الكتب و المطبوعات الجامعية، 1996، 267.
- 58- ESKEW, L.A.; BARE, R.L.; MCCULLONGH, D.L. *Systematic 5 Region Prostate Biopsy is Superior to Extant Method for Diagnosing Carcinoma of the Prostate*. JUrol. Vol.157, 1997, 199-202.
- 59- CHANG, J.J.; SHINOHARA, K.; BHARGAVA, V.; PRESTI, J.J. *Prospective Evaluation of lateral Biopsies of the Peripheral Zone for Prostate Cancer Detection*. JUrol. Vol.160, 1998, 2111-2114.
- 60- CHANG, J.J.; SHINOHARA, K.; HOVEY, R.M.; MONTGOMERY, C.; PRESTI, J.J. *Prospective Evaluation of Systematic Sextant Transition Zone Biopsies in Large Prostate for Cancer Detection*. Urology. Vol.52, 1998, 89-93.
- 61- BABAIAN, R.J.; TAI, A.; KAMOI, K.; TROCOSO, P.; SWEET, J.; EVANS, R.; JOHNSTON, D.; CHEN, M. *A Comparative Analysis of Sextant 11 Core Multisite Directed Biopsy Strategy*. JUrol. Vol.163, 2000, 152-157.
- 62- OSTEIN, D.K.; RAO, C.S.; SMITH, D.S.; ANDRIOLE, G.L. *The Impact Systematic Prostate Biopsy on Prostate Cancer Incidence in Men with Symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia Undergoing Transurethral Resection of the Prostate*. JUrol. Vol.157, №.3, 1997, 883.
- 63- MCNEAL, J.E.; BOSTWICK, D.G. *Intraductal Dysplasia: A Premalignant Lesion of the Prostate*. Hum.Pathol. Vol.17, 1986, 64-71.
- 64- OYASU, R.; BAHNSON, R.R.; NOWELS, K.; GAMETT, J.E. *Cytological Atypia in the Prostate gland: Frequency, Distribution and Possible Relevance to Carcinoma*. JUrol. Vol.135, 1986, 959-962.
- 65- SAKR, W.A.; GRIGNON, D.J.; HAAS, G.P.; SCHOMER, K.L.; HEILBRUN, L.K.; CASSIN, B.J.; POWELL, I.J.; MONTIE, J.A.; PONTES, J.E.; CRISMAN, J.D. *Epidemiology of High Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia*. Pathol. Res. Pract. Vol.191, 1995, 838-841.
- 66- DISILVERIO, F.; GENTILE, V.; DEMATTEIS, A.; MARIOTTI, G.; GIUSEPPE, V.; LUIGI, P.A.; SCIARRA, A. *Distribution of Inflammation, Pre-Malignant Lesions, Incidental Carcinoma in Histologically Confirmed Benign Prostatic Hyperplasia: A retrospective Analysis*. Europ.Urol. Vol.43, №.2, 2003, 164-175.
- 67- EPSTEIN, J.I. *Diagnostic Criteria of Limited Adenocarcinoma of the Prostate on Needle Biopsy*. Human Pathology, Vol.26, №.2, Feb.1995, 223-229.
- 68- DISILVERIO, F.; GENTILE, V.; DE MATTEIS, A.; MARIOTTI, G.; GIUSEPPE, V.; LUIGI, P.A.; SCIARRA, A. *Distribution of Inflammation, Premalignant Lesions, and Incidental Carcinoma in Histologically Confirmed Benign Prostatic Hyperplasia: A Retrospective Analysis*. European Urology. Vol.43, 2003, 164-175.
- 69- BRIGANTI, A.; CHUN, F.K.; SUARDI, N.; CALLINA, A.; WALZ, J.; GRAEFEN, M.; SHAZIAT, S.; EBERSDOBLER, B.; RIGALLI, P.; PERROTTE, P.; SAAD, F.; MONTERSI, F.; HULAND, H.; KARAKIEWICZ, P.I. *Prostate Volume and Adverse Prostate Cancer Features: Fact not Artifact*. Eur.J.Cancer. Vol.43, 2007, 2669-2677