



پروتکل درمانی سرطان پروستات

با همکاری

متخصصین ارولوژی، انکولوژی، رادیوانکولوژی، رادیولوژی، پاتولوژی

از دانشگاه های علوم پزشکی تهران، شهید بهشتی و ایران

کمیته یوروانکولوژی مرکز تحقیقات بیماریهای کلیه و مجاری ادراری

قطب ارولوژی کشور

کanser پروستات شایعترین بدخیمی در مردان بالای ۷۰ سال است.

شیوع فرم کلینیکی کanser پروستات در ایالات متحده و غرب اروپا به مراتب بیشتر از آسیای جنوب شرقی است، در حالیکه شیوع کanser پروستاتی که بصورت اتفاقی در اتوپسی یافت می شود در سراسر دنیا یکسان است.

طی دهه گذشته بقای پنج ساله از کanser پروستات از حدود ۷۳٪ به ۸۳٪ افزایش پیدا کرده است.

ریسک فاکتورها

- ❖ ریسک فاکتورهای اصلی کanser پروستات سن، نژاد و وراثت هستند.
- ❖ کanser های پروستات وراثتی به طور متوسط ۶ تا ۷ سال زودتر اتفاق می افتند.
- ❖ مطالعات نشان میدهد در ۱۵ تا ۱۷ درصد موارد کanser پروستات موتاسیونهای ژنومی دیده میشود که شایعترین آنها عبارتند از: BRCA2 در ۴/۵ درصد، CHEK2 در ۲/۲ درصد، ATM در ۱/۸ درصد و BRCA1 در ۱/۱ درصد موارد. موتاسیونهای BRCA1,2 با گلیسونهای ۸ و بالاتر، مراحل بالینی T3 و T4، درگیری غدد لنفاوی و متاستاز بیشتر همراه هستند.
- ❖ در پیگیری بیماران هم احتمال بروز کanser پروستات در افرادی که موتاسیونهای BRCA1,2 دارند بیشتر و سن بروز کanser پایینتر است.
- ❖ همانطور که بیان شد فرم کلینیکی کanser پروستات در آسیای شرقی به مراتب کمتر از ایالات متحده است هر چند شیوع آن در اتوپسی در هر دو منطقه برابر است.
- ❖ مطالعات نشان داده ژاپنی هایی که به ایالات متحده مهاجرت می کنند بیشتر به فرم کلینیکی کanser پروستات مبتلا می شوند. این مسئله نشان دهنده ی آن است که عوامل محیطی می تواند سبب پیشرفت کanser پروستات به فرم کلینیکی گردد ولیکن تا کنون اثر پیشگیری کننده ی هیچ گونه دستکاری در رژیم غذایی (از قبیل کاهش چربی ها و یا افزایش فیبر و سبزیجات) و یا استفاده از مکمل ها (نظیر سلنیوم، ویتامین E و یا لیکوپن) به اثبات نرسیده است.
- ❖ ارتباط بین هیچکدام از سندرمهای متابولیک و کanser پروستات ثابت نشده است. فقط فشار خون و دور کمر ارتباط معنی داری با بروز کanser پروستات دارد.
- ❖ در مورد استفاده از داروهای مهار کننده ۵-آلفا ردوکتاز، هر چند ممکن است اثرات نسبی در به تاخیر انداختن پیشرفت کanser داشته باشد، ولی با توجه به عوارض جانبی توصیه نمیشود.

طبقه بندی (Classification) و مرحله بندی (Staging) در کانسر پروستات.

Staging کانسر پروستات بر اساس TNM سال ۲۰۰۹

T - Primary tumour	
TX	Primary tumour cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumour
T1	Clinically inapparent tumour not palpable or visible by imaging
T1a	Tumour incidental histological finding in 5% or less of tissue resected
T1b	Tumour incidental histological finding in more than 5% of tissue resected
T1c	Tumour identified by needle biopsy (e.g. because of elevated prostate-specific antigen (PSA) level)
T2	Tumour confined within the prostate ¹
T2a	Tumour involves one half of one lobe or less
T2b	Tumour involves more than half of one lobe, but not both lobes
T2c	Tumour involves both lobes
T3	Tumour extends through the prostatic capsule ²
T3a	Extracapsular extension (unilateral or bilateral) including microscopic bladder neck involvement
T3b	Tumour invades seminal vesicle(s)
T4	Tumour is fixed or invades adjacent structures other than seminal vesicles: external sphincter, rectum, levator muscles, and/or pelvic wall
N - Regional lymph nodes³	
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Regional lymph node metastasis ⁴
M - Distant metastasis⁵	
MX	Distant metastasis cannot be assessed
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis
M1a	Non-regional lymph node(s)
M1b	Bone(s)
M1c	Other site(s)

غدد لنفاوی زیر محل دوشاخه شدن ایللیاک مشترک، غدد لنفاوی منطقه ای (Regional) محسوب میگردند.

غربالگری در کانسر پروستات:

- ❖ از لحاظ لغوی غربالگری (Mass Screening) زمانی کاربرد دارد که تمام جمعیت یک گروه از نظر یک بیماری بررسی شوند ولی وقتی یک فرد بدون علامت قرار است از نظر بیماری بررسی گردد، اصطلاح تشخیص زودرس (Early Detection) بکار می‌رود.
 - ❖ دو شرط اصلی برای اقدام به تشخیص زودرس کانسر پروستات در یک فرد عبارتند از داشتن امید به زندگی بیشتر از ده سال و دادن اطلاعات کافی در خصوص سیر بالینی معمول کانسر پروستات و نیز عوارض درمان آن.
 - ❖ مفید بودن Screening و یا Early detection در کاهش مرگ و میر ناشی از کانسر پروستات شدیداً مورد اختلاف نظر است. خلاصه نتایج مقالات منتشر شده در خصوص غربالگری کانسر پروستات در سال ۲۰۱۳ در Cochrane review منتشر شده است.
- نکات کلیدی این Review عبارتند از:
- ❖ غربالگری سبب افزایش تشخیص کانسر پروستات شده است.
 - ❖ غربالگری سبب شده تا کانسر پروستات بیشتر در مرحله Localized تشخیص داده شود.
 - ❖ غربالگری مرگ و میر ناشی از کانسر پروستات را کاهش نداده است.
 - ❖ غربالگری Overall survival بیماران کانسر پروستات را افزایش نداده است.
 - ❖ ابزارهای اصلی برای تشخیص زودرس کانسر پروستات انجام معاینه رکتال و اندازه گیری سطح سرمی PSA هستند.
 - ❖ در صورتی که هر کدام از اقدامات فوق غیر طبیعی باشند باید بیوپسی پروستات انجام شود.
 - ❖ در صورت بالا بودن PSA باید مجدداً تکرار گردد. تجویز آنتی بیوتیک در افراد بدون علامت توصیه نمی شود.
 - ❖ در تفسیر PSA باید عوامل مداخله گر را در نظر داشت. عفونت، تروما، Instrumentation و انزال در افراد بالای ۵۰ سال سبب افزایش PSA و مصرف داروهای نظیر فیناستراید، آنتی آندروژنها و کتوکونازول و انزال در افراد زیر ۴۰ سال باعث کاهش PSA می‌گردد.
 - ❖ فیناستراید با دوز یک میلیگرم روزانه و یا مصرف داروهای گیاهی برای BPH نظیر Saw Palmetto هم ممکن است PSA را کاهش دهند. مصرف فیناستراید با دوز ۵ میلیگرم روزانه برای مدت ۶ ماه PSA را نصف میکند. البته باید در نظر داشت که این میزان کاهش قطعی و دقیق نیست و در مطالعات کاهش بیشتر و یا کمتر گزارش شده است.

زمان شروع غربالگری یا تشخیص زودرس برای کانسر پروستات :

- ❖ زمان توصیه شده برای شروع غربالگری در افراد فاقد هرگونه ریسک فاکتور سن ۵۰ سالگی
- ❖ در افراد دارای سابقه خانوادگی و یا نژادهای در معرض خطر (سیاهپوستان) سن ۴۵ سالگی
- ❖ افراد دارای موتاسیونهای ثابت شده مرتبط با کانسر پروستات سنین پایینتر (حدود ۴۰ سال) میباشد.
- ❖ مطالعات نشان داده که PSA پایه در سن زیر ۵۰ سال بیشترین ارتباط را با احتمال بروز کانسر پروستات در ادامه ی طول عمر فرد خواهد داشت. بنابراین اولین چک PSA در سنین ۴۵ تا ۵۰ سال توصیه می شود. اگر سطح PSA در این سن بالای ۱ باشد باید به صورت سالانه یا هر دو سال پیگیری گردد و در صورتی که زیر ۱ باشد میتوان تست مجدد را تا ۸ سال به تعویق انداخت.

تناوب انجام PSA

برآیند مطالعات نشان می دهد چک PSA هر دو سال از جهت Survival با یک سال PSA فرقی ندارد و از میزان Over treatment و Over diagnosis می کاهد.

بررسی ژنتیکی

همانطور که ذکر شد هم احتمال بروز کانسر پروستات در فردی که موتاسیونهای ژنتیکی مرتبط (در قسمت ریسک فاکتورها ذکر شد) را دارد بیشتر است و هم در فرد مبتلا همراه با مرحله بالینی و گرید بالاتر میباشد لذا بررسی ژنتیکی منجر به شناخت افراد در معرض خطر و درمان تهاجی تر در افراد مبتلا خواهد شد.

در این افراد بررسی ژنتیکی توصیه شده است

- ❖ بیماران مبتلا به کانسر متاستاتیک پروستات
- ❖ بیماران مبتلا به کانسر پرخطر پروستات و سابقه فامیلی کانسر پروستات در سن کمتر از ۶۰ سال
- ❖ فردی که بیش از یک خویشاوند مبتلا به کانسر پروستات در سن کمتر از ۶۰ سال دارد و یا یکی از خویشاوندانش در اثر ابتلا به کانسر پروستات فوت کرده.
- ❖ فردی که سابقه خانوادگی موتاسیونهای مرتبط با کانسر پروستات را دارد و یا سابقه خانوادگی کانسرهای متعدد در یک Side از خانواده را میدهد.

سن خاتمه ی غربالگری و یا تشخیص زودرس :

بر اساس مطالعات انجام گرفته در مورد سن خاتمه ی غربالگری بین محققان اختلاف نظر وجود دارد. برخی سن ۶۹ سال و برخی سن ۷۴ سال را در نظر می گیرند. ولی به عنوان یک راه کار عملی می توان غربالگری را تا سن ۷۴ سالگی ادامه داد ولی در سن بالای ۶۹ سال، آستانه ی PSA برای بیوپسی را بالاتر در نظر گرفت. ولی به هر حال انجام PSA جهت تشخیص زودرس در بیماری که امید به زندگی کمتر از ۱۰ سال دارد توصیه نمیشود.

B	۳	۱۵-۱۰ حد اقل به زندگی خوب و امید به زندگی حد اقل ۱۰-۱۵ سال لازم است تمام فواید و زیانهای این اقدام برای وی شرح داده شود
A	2b	اگر مردی با شرایط فوق آگاهانه اقدام جهت تشخیص زودرس کانسر پروستات را پذیرفت، اولین PSA در صورت وجود سابقه خانوادگی کانسر پروستات در سن ۴۵ سالگی، در صورت موتاسیون ثابت شده ژنتیکی مرتبط با کانسر پروستات در سن ۴۰ سالگی و در غیر این صورت در سن ۵۰ سالگی انجام گردد
C	۳	در صورتیکه اولین PSA بیش از ۱ در سن زیر ۴۰ سال و یا بیش از ۲ در سن زیر ۶۰ سال باشد، باید سطح سرمی PSA به صورت دو سالانه چک گردد. در غیر این حالت میتوان چک مجدد PSA را تا ۸ سال به تعویق انداخت.
A	۳	در صورتیکه فردی امید به زندگی کمتر از ۱۵ سال داشته باشد از تشخیص زود هنگام کانسر پروستات سود نمیببرد

اندیکاسیون انجام بیوپسی

- ❖ دو اندیکاسیون اصلی بیوپسی پروستات، بالا بودن PSA و غیر طبیعی بودن DRE هستند.
- ❖ محققین آستانه های متفاوتی از PSA را برای بیوپسی در نظر گرفته اند. اغلب مرز ۲/۵، برخی ۳ و برخی ۴ را پذیرفته اند. برخی نیز استفاده از ابزارهای محاسبه گر خطر کانسر پروستات (Prostate Cancer risk calculator) که به صورت Online قابل استفاده است را توصیه کرده اند. البته Valid بودن این محاسبه گرها در مطالعات Randomized ثابت نشده است.
- ❖ توصیه میشود در مواردی که سطح سرمی PSA بین ۳ تا ۱۰ هست پیش از تصمیم گیری برای بیوپسی پروستات از ابزارهایی نظیر MPMRI و یا Prostate Cancer risk calculator استفاده شود.
- ❖ امروزه MRI مالتی پارامتریک نقش مهمی در بررسی و تشخیص کانسر پروستات پیدا کرده و انجام آن قبل از اقدام به بیوپسی پروستات در شرایطی که در دسترس باشد قویا توصیه میشود.
- ❖ PCA3 در واقع Non coding mRNA اختصاصی کانسر پروستات است که پس از ماساژ پروستات در نمونه ادرار مورد بررسی قرار میگردد. بیشتر با حجم تومور ارتباط دارد تا Grade آن. برای تصمیم گیری در مورد لزوم بیوپسی مجدد کاربرد دارد ولی برای پیگیری بیماران تحت پروتوکل Surveillance مفید نیست.
- ❖ Prostate Health Index (PHI) از Combination سه فاکتور Free PSA, Total PSA و Pro PSA Isoform (-2) (P2PSA) بدست می آید. P2PSA جرئی از Free PSA است که اختصاصا توسط سلولهای تومورال ترشح میشود. PHI برای یافتن تومور بخصوص تومورهای significant از سایر اندکسهای مرتبط با PSA اختصاصی تر است. از این اندکس هم برای تصمیم گیری در مورد لزوم بیوپسی مجدد و هم برای پیگیری بیماران تحت پروتوکل Surveillance میتوان استفاده کرد.

بیوپسی پروستات:

- ❖ MR Guided prostate biopsy دقیقترین روش انجام بیوپسی پروستات است
- ❖ Cognitive: در این روش پزشک با دیدن MRI متوجه محل ضایعه میشود و با گاید سونو از آن نمونه برداری میکند.
- ❖ استفاده از نرم افزارهایی که یافته های MRI را با سونوگرافی تطبیق میدهند و ضایعه در سونوگرافی قابل مشاهده میگردد.
- ❖ نمونه برداری حین انجام (Direct Inbore) MRI
- ❖ انجام میشود. در مطالعات محدود انجام شده برتری معنی داری برای هر کدام از این روشها مشخص نشده است.
- ❖ بیوپسی پروستات را میتوان ترانس رکتال و یا ترانس پرینه آل انجام داد. بیوپسی ترانس پرینه آل دقت بیشتر و عوارض کمتر دارد.
- ❖ تعداد نمونه های توصیه شده در بیوپسی سیستماتیک برای پروستاتهای با حجم کمتر از ۳۰ سی سی ۸ نمونه و برای پروستاتهای با حجم بیشتر ۱۲ نمونه است. البته بیوپسی هدفمند از نواحی مشکوک نیز به این تعداد اضافه میشود.

- ❖ بیوپسی مناطق Anterior و نیز Transitional در بیوپسی اولیه توصیه نمی شود ولی در موارد تکرار بیوپسی باید انجام شود. این فرم از بیوپسی Saturated نام دارد و در آن حدود ۲۰ نمونه از پروستات گرفته میشود.
- ❖ روش بی دردی ترجیحی استفاده از ژل لیدوکائین یا بلاک اعصاب اطراف پروستات با لیدوکائین تزریقی است. البته بلاک اعصاب اطراف پروستات بیدردی بهتری ایجاد میکند. در روش بیوپسی ترانس پرینه آل اضافه کردن بلاک عصب پودندال به بلاک اعصاب پری پروستاتیک بی دردی بهتری را ایجاد میکند.
- در موارد تنگی مقعد و یا عدم تحمل بیمار می توان Sedation و یا بیهوشی عمومی را در نظر داشت.

عوارض بیوپسی پروستات

- ❖ عوارض عفونی شامل UTI، اپیدیدمیت، اورکیت، پروستاتیت و سپسیس است.
- ❖ سایر عوارض شامل: خونریزی از مقعد، هماچوری، هماتواسپرمی و دیزوری هستند.
- ❖ شیوع عوارض عفونی پس از بیوپسی پروستات در سال های اخیر (احتمالاً به دلیل مقاومت باکتریایی میکروب های دستگاه گوارش) افزایش یافته است.
- ❖ دریافت آنتی بیوتیک اخیر به عنوان عامل خطر برای عفونت های پس از بیوپسی حتماً باید در نظر گرفته شود.

پروفیلاکسی آنتی بیوتیکی

- ❖ برای پیشگیری از عوارض عفونی لازم است آماده سازی موضعی (Prep) مناسب داده شود و از آنتی بیوتیک پروفیلاکتیک مناسب استفاده گردد. در روش ترانس پرینه آل پرپ ناحیه پرینه با محلولهای ضدعفونی کننده کفایت میکند. در بیوپسی ترانس رکتال لازم است داخل رکتوم با محلول بتادین تمیز گردد.
- ❖ با توجه به شیوع بالای مقاومت باکتریایی به فلوروکینولونها توصیه میشود قرص سفکسیم 400mg روزانه از روز قبل از بیوپسی شروع و تا ۵ روز ادامه یابد و نیم تا یک ساعت قبل از اقدام به بیوپسی ترانس رکتال ۳ تا ۵ میلیگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن آمپول جنتامایسین تزریق گردد.

تصویر برداری در کانسر پروستات

از تصویر برداری به سه منظور در کانسر پروستات استفاده میگردد:

- ۱- کمک به تشخیص کانسر پروستات
- ۲- بررسی گسترش تومور در بیماری که کانسر شناخته شده دارد.
- ۳- ارزیابیهای پس از درمان

تصویر برداری جهت کمک به تشخیص کانسر پروستات

الف: سونوگرافی ترانس رکتال

جایگاه اصلی TRUS در بیوپسی سیستماتیک پروستات است. روشهای نوین سونوگرافی شامل Contrast enhanced sonography و Sonoelastography ممکن است حساسیت سونوگرافی در تشخیص کانسر پروستات را افزایش دهد، هر چند شواهد کافی جهت استفاده روتین آن وجود ندارد.

ب- Multi Parametric MRI:

- ❖ استفاده همزمان از تکنیکهای نوین MRI شامل Diffusion weighted MRI, Contrast Enhanced MRI و MR-Spectroscopy قدرت تشخیصی MRI برای کانسر پروستات بخصوص موارد Gleason Score بیشتر یا مساوی ۷ را به شدت افزایش داده است
- ❖ بیوپسی هدفدار با Multi Parametric MRI دقت تشخیصی بیوپسی را به صورت قابل توجهی افزایش میدهد.
- ❖ امروزه انجام Mp-MRI قبل از اقدام به بیوپسی در مواردی که در دسترس باشد قویا توصیه میشود.
- ❖ اگر در MRI ضایعه مشکوک ($PIRAD > 3$) دیده شود باید بیوپسی سیستماتیک و هدفمند (targeted) همزمان انجام شود در غیر اینصورت اگر دانسیته PSA کمتر از ۰.۱۵ باشد میتوان از بیوپسی صرف نظر کرد و در مواردی که دانسیته PSA بیشتر از ۰.۱۵ باشد بیوپسی باید سیستماتیک انجام شود.
- ❖ اگر بیمار سابقه بیوپسی سیستماتیک منفی داشته باشد در تکرار بیوپسی میتوان فقط بیوپسی هدفمند انجام داد.
- ❖ تصویربرداریهای مورد استفاده برای Staging
- ❖ برای بررسی متاستاز (عمدتا متاستاز استخوانی) و درگیری غدد لنفاوی از اسکن استخوان و سی تی اسکن یا MRI شکم و لگن استفاده میشود.

اندیکاسیونهای انجام Bone Scan:

- ۱- در Stage T1 زمانی که PSA بیشتر یا مساوی ۲۰ باشد.
- ۲- در Stage T2 زمانی که PSA بیشتر یا مساوی ۱۰ باشد و یا Gleason Score بیشتر یا مساوی ۸ باشد.
- ۳- تمام موارد Stage T3, T4
- ۴- Biochemical Failure پس از درمان جراحی یا رادیوتراپی

از CT یا MRI جهت بررسی درگیری غدد لنفاوی و یا درگیری احشایی استفاده میشود

اندیکاسیونهای انجام CT اسکن و یا MRI

- ۱- در Stage T1, T2 اگر احتمال درگیری بیش از ۱۰ درصد باشد.
- ۲- تمام موارد Stage T3, T4
- ۳- Biochemical Failure پس از درمان جراحی یا رادیوتراپی

آماده سازی نمونه

- ❖ نمونه های بیوپسی سوزنی گرفته شده از قسمت های مختلف پروستات باید به صورت جداگانه آماده سازی شوند و لام تهیه شود. قبل از آماده سازی نمونه، تعداد نمونه ها و طول آنها باید ثبت شود.
- ❖ هر چه طول نمونه های بیوپسی سوزنی پروستات بیشتر باشد شانس یافتن کانسر پروستات بیشتر میشود.
- ❖ نمونه های بیوپسی سوزنی کاملا باید به صورت صاف و کشیده در کاغذ قرار داده شوند و برای اینکه بهترین کیفیت را داشته باشیم نهایتا سه قطعه بیوپسی سوزنی در هر Cassette باید گذاشته شود.
- ❖ برای افزایش شانس یافتن ضایعات کوچک بلوک های پارافینی باید در سه سطح برش داده شوند و برش میانی برای رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی (در صورت لزوم) نگه داشته شود.

بررسی میکروسکوپی و نحوه گزارش پاتولوژی

- ❖ تشخیص کانسر پروستات بر اساس یافته های هیستولوژی میباشد. در صورت وجود ضایعات مشکوک، استفاده از روش های رنگ آمیزی کمکی و برش های عمقی تر و همچنین مشاوره با سایر پاتولوژیست ها ضروری میباشد.
- ❖ در نمونه بیوپسی پروستات هر نمونه با ذکر محل به صورت مجزا باید گزارش شود و جواب پاتولوژی مطابق ترمینولوژی استاندارد جدول زیر بیان گردد.

• Benign/negative for malignancy. If appropriate, include a description
• Active inflammation
• Granulomatous inflammation
• High-grade PIN
• High-grade PIN with atypical glands, suspicious for adenocarcinoma (PINATYP)
• Focus of atypical glands/lesion suspicious for adenocarcinoma/atypical small acinar proliferation, suspicious for cancer
• Adenocarcinoma

- ❖ در موارد آدنوکارسینوم Gleason Score/group بر اساس ISUP 2014 International Society of Urological Pathology باید ذکر شود. که در آن مجموع Grade های شایع ترین Pattern و دومین Pattern شایع Gleason Score نامیده می شود.

آماده سازی نمونه های رادیکال پروستاتکتومی

- ❖ با بررسی نمونه های رادیکال پروستاتکتومی پاتولوژیک STAGE، نوع هیستولوژیک تومور، گرید آن و وضعیت مارژین های جراحی مشخص میگردد. توصیه میشود نمونه های رادیکال پروستاتکتومی به طور کامل پاس داده شوند تا امکان تعیین دقیق محل تومور، مولتی فوکال یا هتروژن بودن آن فراهم گردد.
- ❖ برای مقرون به صرفه بودن، خصوصا در نمونه های با وزن بیش از ۶۰ گرم، قسمتهایی از نمونه پاس داده میشود.
- ❖ مقبولترین روش، پاس دادن کامل قسمت خلفی پروستات و پاس دادن پارشیال قسمت میانی-قدامی لوب راست و چپ میباشد.
- ❖ تمام سطح نمونه جهت مشخص شدن کامل مارژین های جراحی توسط مرکب رنگ آمیزی میگردد.
- ❖ نمونه جهت فیکساسیون، ترجیحا قبل از برش برای مدت حداقل ۲۴ ساعت در فرمالین گذاشته میشود.
- ❖ روش مناسبتر جهت فیکساسیون نمونه تزریق فرمالین به داخل نمونه و برش آن بعد از ۲۴ ساعت میباشد که منجر به فیکساسیون یکنواخت تر می شود.
- ❖ بعد از فیکساسیون، Base و Apex به طور کامل جدا گردیده و به صورت پاراساژیتال یا رادیال برش داده میشوند. روش تراشیدن نمونه به هیچ وجه توصیه نمیکردد.
- ❖ مابقی نمونه به صورت عرضی و عمود بر طول یورتر با فواصل ۳-۴ میلیمتر برش داده میشود.
- ❖ برش های تهیه شده را میتوان به صورت کامل جهت تهیه لام قرار داد یا آنها را به چهار قسمت تقسیم کرد.
- ❖ نمونه های کامل از نظر تعیین توپوگرافی تومور بسیار بهتر میباشد ولی تهیه لام از این نمونه ها دشوار و زمانبر میباشد.

- ❖ در تهیه برشهای روتین، مزیت نمونه های کامل بر دشواریهای تهیه آنها برتری ندارد.
- ❖ راهنمای پردازش نمونه پروستاتکتومی

لازم است که نمونه توسط روش معمولی (چهار قسمتی) و یا برش مقطعی کل آن بررسی شود.
تمام سطح قبل از برش، برای بررسی حاشیه جراحی رنگ شود.
بررسی راس و قاعده به طور جداگانه، با استفاده از روش مخروط با برش ساژیتال یا شعاعی انجام شود.

الزامات گزارش پاتولوژی

Histopathological type: > 95% of PCa represents conventional (acinar) adenocarcinoma.
Grading according to ISUP grade (or not applicable if therapy-related changes).
Presence of intraductal and/or cribriform carcinoma.
Tumour (sub)staging and surgical margin status: location and extent of EPE, presence of bladder neck invasion, laterality of EPE or SV invasion, location and extent of positive surgical margins.
Additional information may be provided on multifocality, and diameter/volume and zonal location of the dominant tumour.

نکات کلیدی:

- ۱- اگر نمونه به صورت یکدست از یک نوع grade باشد همان عدد در ۲ ضرب میگردد.
- ۲- اگر سه grade مختلف در نمونه دیده شود مجموع شایعترین pattern با بیشترین grade به عنوان GS بیان می گردد.
- ۳- وقتی عمده نمونه از grade چهار یا پنج باشد و یک فوکوس با grade دو یا سه با حجم کمتر از ۵ درصد دیده شود از ذکر آن اجتناب می گردد.
- ۴- در نمونه بیوپسی گلیسون Score پنج یا کمتر نباید گزارش شود.
- ۵- Intraductal carcinoma, lymphovascular invasion و extra prostatic extension باید در صورت وجود گزارش شوند.
- ۶- طول هر نمونه، طول درگیر با تومور، درصد درگیری هر Core برای هر نمونه باید به صورت مجزا بیان شود.
- ۷- اگر در نمونه بیوپسی بافت غددی دیده نشود باید نمونه ناکافی گزارش گردد.
- ۸- در نمونه رادیکال پروستاتکتومی اگر یک Grade کمتر از ۵٪ حجم کلی تومور را تشکیل دهد ذکر نمی شود.
- ۹- در نمونه رادیکال پروستاتکتومی Gleason Score صرفاً مجموع دو Pattern شایع به ترتیب شیوع است در صورتی که کانونی از Grade چهار یا پنج با حجم بیشتر از پنج درصد که در Gleason Score محاسبه نشده است وجود داشته باشد به عنوان Tertiary pattern به صورت مجزا ذکر میشود.
- ۱۰- درگیری میکروسکوپی گردن مثانه Extra prostatic extension در نظر گرفته می شود.
- ۱۱- وسعت و محل Extra prostatic extension باید ذکر شود.
- ۱۲- pT4 زمانی اطلاق می گردد که تومور به صورت ماکروسکوپی عضلات مثانه را درگیر کرده باشد.
- ۱۳- در نمونه رادیکال پروستاتکتومی لازم است ابعاد تومور و نیز درصد درگیری پروستات ذکر شود.
- ۱۴- موارد مثبت بودن مارژین با ذکر محل و وسعت به صورت مجزا باید ذکر گردد.

مرحله بندی در کانسر پروستات (Staging):

مانند سایر کانسرها برای مرحله بندی کانسر پروستات باید میزان گسترش موضعی تومور (T Staging)، وسعت درگیری غدد لنفاوی (N Staging) و بررسی از جهت متاستاز دوردست (M Staging) را انجام داد.

الف) بررسی گسترش موضعی تومور (T-Staging):

- ❖ با بررسی یافته‌های معاینه‌ی مقعدی، سطح سرمی PSA و نیز یافته‌های بیوپسی پروستات تا حدودی می‌توان میزان گسترش موضعی تومور را تخمین زد.
- ❖ در خصوص یافته‌های بیوپسی علاوه بر grade تومور درصد بافت درگیر با تومور نیز پیش‌گویی‌کننده مهمی برای گسترش موضعی تومور هست.
- ❖ درگیری غدد سمینال و زیکل احتمال عود موضعی و یا متاستاز دوردست را افزایش می‌دهد ولی به صورت روتین نمونه برداری از آن توصیه نمی‌شود.
- ❖ سونوگرافی ترانس رکتال دقت قابل توجهی برای افتراق تومور محدود به پروستات از تومور خارج شده از پروستات ندارد.
- ❖ *تصویربرداری در فاز T2 از MRI (۱/۵ تسلا) حساسیت پایین (82-22%) ولی اختصاصیت بالا (61-100%) برای تشخیص گسترش موضعی تومور به خارج از پروستات دارد.
- ❖ *MRI مولتی پارامتریک دقت بیشتری جهت بررسی گسترش خارج پروستاتی دارد.
- ❖ *با توجه به توصیه به انجام روتین MpmMRI قبل از اقدام به بیوپسی پروستات باید از یافته‌های آن جهت مرحله بندی موضعی کانسر پروستات استفاده کرد.

ب) بررسی درگیری غدد لنفاوی (N Staging) :

با در نظر گرفتن سطح سرمی PSA و یافته‌های هیستوپاتولوژیک و استفاده از نوموگرام‌های مخصوص میتوان احتمال درگیری غدد لنفاوی را حدس زد. در کل بررسی غدد لنفاوی برای بیماران با خطر پایین ضرورت ندارد.

روش‌های ارزیابی غدد لنفاوی

CT اسکن یا MRI:

- ❖ روش‌های تصویربرداری فقط می‌توانند بزرگ بودن یا نبودن غدد لنفاوی را ارزیابی کنند و بنابراین درگیری میکروسکوپی غدد لنفاوی را تشخیص نمی‌دهند.
- ❖ غدد لنفاوی بزرگتر از ۸ میلیمتر در لگن و بزرگتر از ۱۰ میلیمتر خارج از لگن بدخیم محسوب میشوند.
- ❖ *DWI-MRI تا حدودی میتواند وجود متاستاز در غدد لنفاوی با سایز نرمال را مشخص نماید.

ج) بررسی متاستاز دوردست (M Staging)

سطح سرمی آلکان فسفاتاز

وسعت درگیری استخوان تنها متغیری است که بر روی سطح سرمی آلکان فسفاتاز اثر می‌گذارد و همچنین سطح سرمی آلکان فسفاتاز به صورت معناداری با وسعت درگیری استخوانی متناسب است.

اسکن استخوان:

شایعترین روشی است که برای بررسی متاستاز استخوانی مورد استفاده قرار می‌گیرد و تنها ایراد آن اختصاصیت نسبتاً پایین آن است. لذا در مواردی که قضاوت بالینی با یافته‌های اسکن استخوان تطابق ندارد باید از روش‌های تصویربرداری دیگر استفاده کرد. اسکن استخوان در بیماران با ریسک پایین و بدون علامت توصیه نمی‌شود.

روش های نوین Staging:

استفاده از PSMA-PET/CT اسکن و یا PET/CT برای بررسی متاستاز و یا درگیری غدد لنفاوی از روشهای conventional نظیر CT و MRI دقیقتر است (به خصوص برای تومورهای پرخطر) ولی در خصوص نحوه تاثیر آن بر مداخلات درمانی اطلاعات کافی وجود ندارد.

DWI MRI از کل بدن هم حساسیت و هم اختصاصیت بیشتری نسبت به اسکن استخوان جهت بررسی متاستاز استخوانی دارد ولی با توجه به هزینه مقرون به صرفه نیست.

راهنمایی برای مرحله بندی سرطان پروستات

Any risk group staging
برای مرحله بندی موضعی از MRI قبل از بیوپسی استفاده شود
Low-risk localised PCa
برای مقاصد مرحله بندی از تصویربرداری اضافی استفاده نشود.
Intermediate-risk PCa
در الگوی غالب گلیسون ۴، غربالگری متاستاتیک، شامل حداقل یک تصویربرداری مقطعی شکمی CT / MRI و اسکن استخوان
High-risk localised PCa/ High-risk locally advanced PCa
غربالگری متاستاتیک از جمله حداقل تصویربرداری مقطعی شکمی و اسکن استخوان انجام شود.

درمان کانسر پروستات

برای تصمیم گیری جهت درمان کانسر پروستات، چهار نکته اساسی را باید در نظر گرفت.

- ۱- تومور در چه مرحله ای قرار دادرد. (Staging)
- ۲- میزان تمایز بافتی. (Grading)
- ۳- سطح سرمی PSA
- ۴- برای بیمار چه میزان امید به زندگی متصور هستیم. (برآیندی از سن و بیماریهای همراه و تواناییهای فیزیکی بیمار)

Staging تومور مطابق سیستم TNM بیان می گردد که بیشتر ذکر شده است.

از جهت ریسک کانسر پروستات بر اساس معیارهایی که بیشتر ذکر شد به گروههای خیلی کم خطر (Very low risk)، کم خطر (Low Risk)، با خطر متوسط (Intermediate Risk)، پر خطر (High Risk) و بسیار پر خطر very high risk تعریف تقسیم می گردد.

INITIAL RISK STRATIFICATION AND STAGING W

Risk Group	Clinical/Pathologic Features
Very low	Has all of the following: <ul style="list-style-type: none"> • cT1c • Grade Group 1 • PSA <10 ng/mL • Fewer than 3 prostate biopsy fragments/cores positive, ≤50% cancer in each fragment/coreg • PSA density <0.15 ng/mL/g
Low	Has all of the following but does not qualify for very low risk: <ul style="list-style-type: none"> • cT1–cT2a • Grade Group 1 • PSA <10 ng/mL
Intermediate	Has all of the following: <ul style="list-style-type: none"> • No high-risk group features • No very-high-risk group features • Has one or more intermediate risk factors (IRFs): <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> cT2b–cT2c <input type="checkbox"/> Grade Group 2 or 3 <input type="checkbox"/> PSA 10–20 ng/mL
Favorable intermediate	Has all of the following: <ul style="list-style-type: none"> • 1 IRF • Grade Group 1 or 2 • <50% biopsy cores positive (eg, <6 of 12 cores)g
Unfavorable intermediate	Has one or more of the following: <ul style="list-style-type: none"> • 2 or 3 IRFs • Grade Group 3 • ≥ 50% biopsy cores positive (eg, ≥ 6 of 12 cores)g
High	Has no very-high-risk features and has exactly one high-risk feature: <ul style="list-style-type: none"> • cT3a OR • Grade Group 4 or Grade Group 5 OR • PSA >20 ng/mL
Very high	Has at least one of the following: <ul style="list-style-type: none"> • cT3b–cT4 • Primary Gleason pattern 5 • 2 or 3 high-risk features • >4 cores with Grade Group 4 or 5

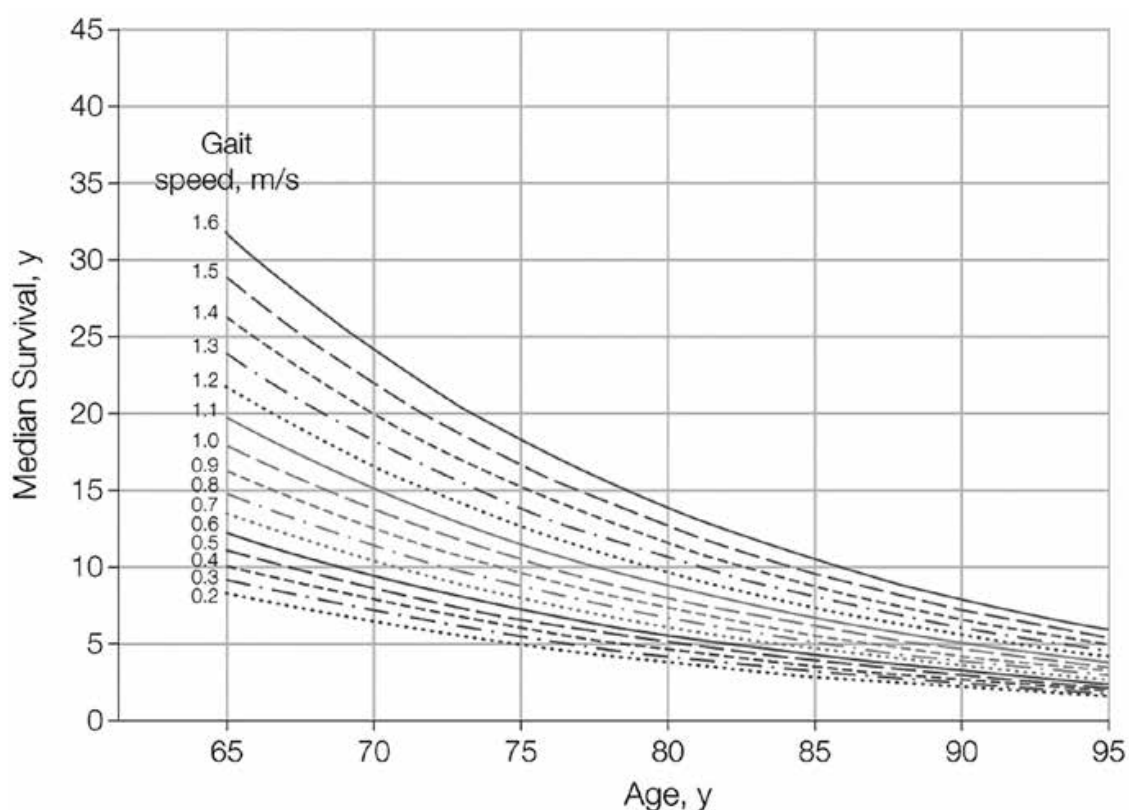
امید به زندگی

از جهت امید به زندگی نیز بیماران را می توان به گروه با امید به زندگی بالای ۲۰ سال، بین ۱۰ تا ۲۰ سال و زیر ۱۰ سال تقسیم کرد. امید به زندگی بر اساس سن و وضعیت سلامت جسمانی بیمار محاسبه میشود. امید به زندگی بر اساس سه معیار قدم زدن، معیار G8 و استفاده از الگوریتم COG تعیین می گردد.

معیار قدم زدن

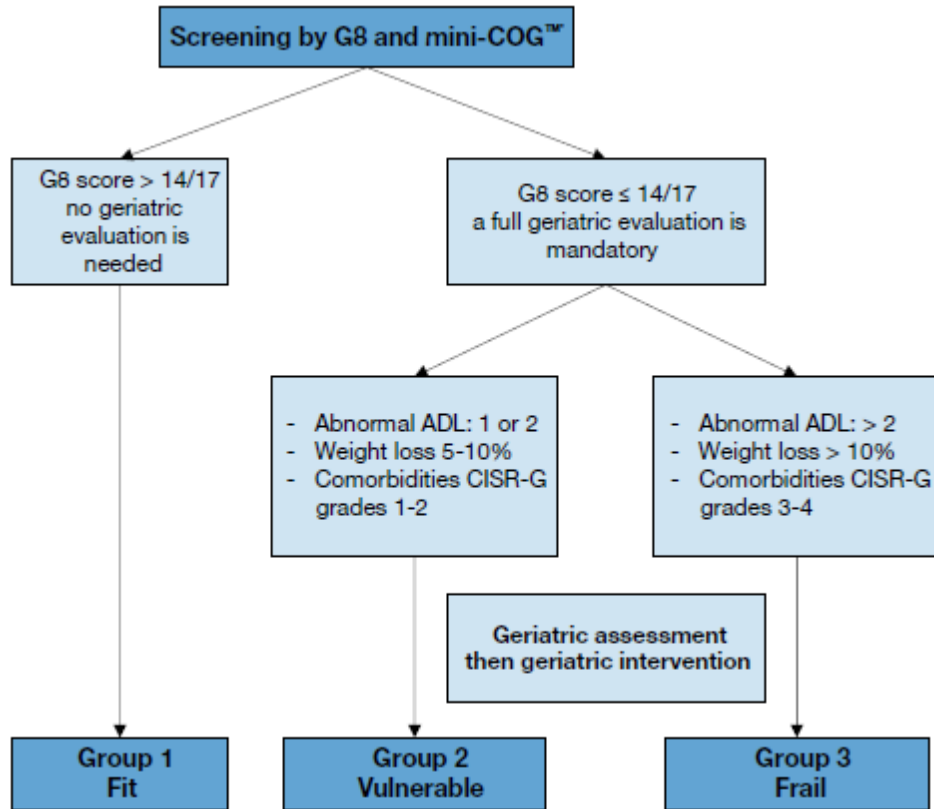
سرعت قدم برداشتن معیار خوبی برای تعیین امید به زندگی است که به صورت میانگین سرعت با شروع از حالت سکون و طی مسافت ۶ متر با قدم زدن عادی محاسبه میشود.

جدول زیر امید به زندگی را بر اساس سن و سرعت قدم زدن نشان میدهد.



	Items	Possible responses (score)
A	Has food intake declined over the past 3 months due to loss of appetite, digestive problems, chewing, or swallowing difficulties?	0 = severe decrease in food intake
		1 = moderate decrease in food intake
		2 = no decrease in food intake
B	Weight loss during the last 3 months?	0 = weight loss > 3 kg
		1 = does not know
		2 = weight loss between 1 and 3 kg
		3 = no weight loss
C	Mobility?	0 = bed or chair bound
		1 = able to get out of bed/chair but does not go out
		2 = goes out
D	Neuropsychological problems?	0 = severe dementia or depression
		1 = mild dementia
		2 = no psychological problems
E	BMI? (weight in kg)/(height in m ²)	0 = BMI < 19
		1 = BMI 19 to < 21
		2 = BMI 21 to < 23
		3 = BMI ≥ 23
F	Takes more than three prescription drugs per day?	0 = yes
		1 = no
G	In comparison with other people of the same age, how does the patient consider his/her health status?	0.0 = not as good
		0.5 = does not know
		1.0 = as good
		2.0 = better
H	Age	0 = ≥ 85
		1 = 80-85
		2 = < 80
	Total score	0-7

با در نظر گرفتن پارامترهای بالا با استفاده از الگوریتم زیر میتوان بیماران را از جهت وضعیت سلامت جسمانی به سه گروه تقسیم کرد:



حال به بررسی روش های درمانی در هر گروه می پردازیم.

کنسر پروستات کم خطر و بسیار کم خطر (low and very low risk)

- ۱- در صورتی که بیمار امید به زندگی کم تر از ۱۰ سال داشته باشد پروتکول Watchfull waiting انجام شود.
- ۲- در صورتی که بیمار امید به زندگی بیش از ۱۰ سال دارد پیگیری فعال روش درمانی ارجح است.
- ۳- روش های درمانی در بیمارانی که حاضر به پذیرش ریسک پیگیری فعال نیستند و عوارض درمان را می پذیرند شامل جراحی رادیکال پروستاتکتومی- رادیو تراپی و براکی تراپی با دوز پایین است.
- ۴- در بیماران با کنسر پروستات با ریسک بسیار پایین و امید به زندگی بین ۱۰ تا ۲۰ سال تنها روش درمانی توصیه شده پیگیری فعال است.

کنسر پروستات با خطر متوسط favorable

- ۱- هرکدام از چهار روش پیگیری فعال، رادیوتراپی (EBRT)، جراحی رادیکال پروستاتکتومی و براکی تراپی برای این بیماران قابل انجام می باشد، مشروط به این که امید به زندگی بیش از ۱۰ سال داشته باشند.

کنسر پروستات با خطر متوسط unfavorable

- ۱- در صورتی که بیمار امید به زندگی بیش از ۱۰ سال داشته باشد هر کدام از دو روش جراحی رادیکال پروستاتکتومی و رادیو تراپی توصیه می شود .
- ۲- در موارد امید به زندگی بین ۵ تا ۱۰ سال رادیو تراپی پروستات و observation هر دو قابل انجام هستند ، انتخاب بین این دو روش به عهده خود بیمار پس از توضیح کامل فواید و عوارض درمان است.
- ۳- در صورت امید به زندگی کمتر از ۵ سال فقط Observation انجام شود

کنسر پروستات با خطر بالا و بسیار بالا

- ۱- فقط در صورتی که بیمار امید به زندگی بیش از ۵ سال داشته باشد درمان فعال توصیه می شود.
- ۲- درمان این بیماران، رادیو تراپی همراه با ADT طولانی مدت (۲ سال) و یا جراحی رادیکال پروستاتکتومی همراه با لنفادنکتومی وسیع لگنی می باشد.
- ۳- هرمون درمانی به تنهایی در صورتی توصیه میشود که PSA بیش از ۵۰ و یا PSA Doubling time کمتر از ۱۲ ماه باشد و بیمار طول عمر کمتر از ۵ سال داشته باشد و یا قادر به دریافت هیچ فرم از درمان های Local نباشد.

بیماران کنسر پروستات (N1)(regional risk group)

در بیماران با امید به زندگی کم تر از ۵ سال و بدون علامت observation و یا ADT توصیه می شود. در سایر موارد ADT همراه با رادیو تراپی با افزودن abiraterone درمان ارجح است. همچنین هر کدام از گزینه های ADT با رادیوتراپی و یا ADT با ابیراترون و یا جراحی رادیکال پروستاتکتومی همراه با لنفادنکتومی وسیع لگنی قابل توصیه هستند.

بیماران کنسر پروستات متاستاتیک حساس به هورمون

درمان این بیماران بر اساس اولویت به روش های زیر است

1- **ADT + abiraterone یا apalutamid یا enzolutamid.**

2- **ADT + Docetaxel (یا abiraterone یا Durolutamid)**

3- **ADT + local (رادیو تراپی یا رادیكال پروستاتکتومی) در موارد حجم کم متاستاز (الیگومتاستاز)**

4- **ADT به تنهایی**

کنسر پروستات مقاوم به هورمون غیر متاستاتیک

(افزایش PSA علیرغم هورمون درمانی بدون شواهد متاستاز)

ادامه ADT به گونه ای که سطح تستسترون زیر 50ng/mL باقی بماند توصیه میشود

1- در صورتی که PSADT بیش از ۱۰ ماه باشد پیگیری بیمار روش درمانی ارجح است. همچنین میتوان از Second Line Hormone Therapy استفاده کرد.

2- در صورتی که PSADT کمتر از ۱۰ ماه باشد Second Line Hormone Therapy توصیه میشود

کنسر پروستات متاستاتیک مقاوم به هورمون متاستاتیک:

توصیه های درمانی در این گروه از بیماران در انتها آمده است.

تا اینجا در خصوص Option های درمانی برای مراحل مختلف کنسر پروستات صحبت شد. در ادامه به صورت جامع در خصوص هر کدام از روشهای درمانی توضیح داده میشود:

درمان تاخیری کانسر پروستات:

درمان تاخیری در دو گروه از بیماران قابل انجام است:

- ❖ یک گروه بیمارانی که از جهت امید به زندگی و میزان گسترش تومور کاندید درمان قطعی هستند ولی به واسطه ماهیت آرامتر تومور میتوان درمان قطعی را جهت عدم تحمیل عوارض به بیمار به تاخیر انداخت
- ❖ گروه دیگر بیمارانی هستند که به جهت امید به زندگی پایین و یا پیشرفته بودن بیماری کاندید درمان قطعی نیستند ولی انجام درمانهای نگهدارنده نیز ضرورتی ندارد. لذا میتوان درمان را تا بروز علائم در بیمار به تاخیر انداخت.
- ❖ از لحاظ لغوی به اقدام انجام گرفته برای گروه اول پیگیری فعال (Active Surveillance) و برای گروه دوم درمان انتظاری (Watchful waiting) گفته میشود.

در جدول زیر تفاوت‌های بین این دو روش با هم مقایسه می‌گردد:

	Active surveillance	Watchful waiting
Treatment intent	Curative	Palliative
Follow-up	Predefined schedule	Patient-specific
Assessment/markers used	DRE, PSA, re-biopsy, optional MRI	Not predefined
Life expectancy	> 10 years	< 10 years
Aim	Minimise treatment-related toxicity without compromising survival	Minimise treatment-related toxicity
Comments	Only for a subgroup of low-risk patients	Can apply to patients with all stages

درمان پیگیری فعال (Active Surveillance):

پیگیری فعال در حقیقت به تاخیر انداختن درمان در بیماری است که کاندید درمان قطعی (Curative) است. هدف از این کار عدم تحمیل زودرس عوارض درمان است، البته به شرط آنکه بیمار شانس درمان قطعی را از دست ندهد.

در خصوص انجام پیگیری فعال در کانسر پروستات باید در نظر داشت که این اقدام برای موارد ذیل که در بیوپسی پروستات ذکر شده باشد، مناسب نیست: کارسینوم intraductal و ciribriform و سارکوماتوئید و یا وجود گسترش خارج پروستات سرطان و یا درگیری پری نورال و یا درگیری لنفاوی-عروقی (LVI)

و در خصوص وجود موتاسیونهای (BRCA2) ژنتیکی بهتر است انجام نشود.

پروتکل پیگیری فعال:

- ۱- Confirmatory testing باید بین ۶ تا ۱۲ ماه پس از بیوپسی اولیه انجام شود. این تست‌ها شامل mp-MRI، PSA و بیوپسی مجدد می‌باشند. (مطابق جدول زیر)
- ۲- برنامه پیگیری فعال شامل انجام:
 - A- PSA هر ۶ ماه
 - B- DRE هر ۱۲ ماه
 - C- بیوپسی پروستات حداکثر هر ۱۲ ماه
 - D- mp-MRI حداکثر هر ۱۲ ماه
- ۳- مهمترین و شایع‌ترین عامل برای تصمیم به درمان فعال تغییر grading در نمونه پاتولوژی بیوپسی پروستات است.
- ۴- سایر عوامل دخیل برای تغییر تصمیم به درمان فعال افزایش دانسیته PSA، حجم تومور و یا اضطراب بیمار هستند.

توصیه ها برای پیگیری فعال
بیمارانی که در بیوپسی اولیه هیستولوژی Intraductal و یا Cribriform دارند نباید پیگیری فعال شوند.
پیشنهاد پیگیری فعال باید به بیماران با خطر کم کانسر پروستات و امید به زندگی بیش از ۱۰ سال داده شود
برای بیماران قبل از بیوپسی confirmatory باید MRI مالتی پارامتریک انجام گیرد (در صورتی که قبل از بیوپسی اولیه MRI انجام نشده باشد)
بیوپسی confirmatory باید به صورت Combined (Targeted + systematic) انجام شود
در صورتی که بیوپسی اولیه به صورت Combined (Targeted + systematic) انجام شده باشد میتوان از بیوپسی Confirmatory صرف نظر کرد
پیگیری بیماران با PSA و DRE هر ۶ ماه و mp-MRI سالانه انجام شود.
بیوپسی پروستات باید هر ۳ سال تکرار شود
اگر یافته های DRE یا PSA و یا mp-MRI نشان دهنده پیشرفت بیماری باشند، بدون بیوپسی مجدد نباید تصمیم به تغییر plan درمانی گرفت
با بیماران باید در مورد امکان نیاز به درمان بیشتر در آینده صحبت شود.

روشهای کم تهاجمی برای درمان لوکال کانسر پروستات

بجز روشهای استاندارد درمان لوکال کانسر پروستات، روشهای نوین و البته کمتر مطالعه شده نیز برای درمان لوکال کانسر پروستات معرفی شده اند. در این روشها از تکنیکهای خاصی برای تخریب کامل نسج پروستات و یا صرفاً مناطق تومورال استفاده میشود. استفاده از این روشها به صورت معمول توصیه نمیشود و صرفاً در پروژه های تحقیقاتی قابل انجام است.

در ادامه به دو روشی که بیشتر مورد استفاده قرار گرفته اند به صورت مختصر اشاره میگردد.

CryoTherapy

اساس این روش بر سرد کردن نسج تا دمای حدود زیر ۴۰ درجه سانتیگراد جهت تخریب پروتئینهای داخل سلولی و در نهایت پاره شدن دیواره سلولی و از بین رفتن سلول میباشد. در کانسر پروستات هنگام استفاده از این روش برای مراقبت از اسفنکتر، گردن مثانه و مجرا ترانسدوسرهایی برای کنترل دما تحت گاید سونوگرافی ترانسرکتال در گردن مثانه و اسفنکتر قرار داده میشود و همچنین از گرم نگه دارنده های داخل مجرا استفاده میگردد.

سه نکته برای انتخاب این روش درمانی باید مد نظر قرار گیرد:

- ۱- بیمار باید از جهت گروه بندی سرطان پروستات در گروههای کم خطر تا با خطر متوسط قرار بگیرد
- ۲- حجم پروستات باید کمتر از ۴۰ سانتیمتر مکعب باشد (در پروستات های بزرگتر میتوان حجم پروستات را با هورمون تراپی به زیر ۴۰ رساند)
- ۳- بیمار باید بداند که این روش فعلاً به عنوان روش استاندارد درمانی نیست و صرفاً به عنوان روش تحقیقاتی شناخته میشود.

مناسبترین جایگاه برای استفاده از این روش عود لوکال پس از جراحی و رادیوتراپی است.

High-intensity Focused Ultrasound (HIFU)

اساس درمان در این روش گرم کردن نسج پروستات تا دمای ۶۵ سانتیگراد است. این میزان از دما باعث تخریب سلول و درنهایت مرگ آن میگردد. این کار همراه با بیهوشی عمومی و یا بیحسی نخاعی و در پوزیشن لترال انجام میگردد. از محدودیتهای این روش زمانبر بودن آن است به گونه ای که در هر ساعت فقط حدود ۱۰ گرم بافت پروستات را میتوان تخریب نمود. نتایج منتشر شده این روش درمانی بسیار محدود بوده و در خصوص اثر بخشی و عوارض آن نتیجه قاطعی نمیتوان گرفت.

رادیكال پروستاتکتومی:

- ❖ رادیكال پروستاتکتومی یعنی برداشتن کامل غده پروستات و غدد سمینال وزیکل دو طرف. هدف نهایی ریشه کن کردن بیماری، سعی در حفظ توانایی کنترل ادرار و در صورت امکان حفظ توانایی جنسی بیمار می باشد.
- ❖ رادیكال پروستاتکتومی را به روش های جراحی باز (رتروپوبیک)، لاپاروسکوپیک و روباتیک می توان انجام داد. مطالعات برتری قابل توجهی از جهت اثر بخشی و یا عوارض بین روشهای مختلف نشان نداده اند.
- ❖ آمادگیهای قبل از عمل:
- ❖ مطالعات نشان داده آموزش دقیق بیمار از جهت عوارض و فواید جراحی تاثیر قابل توجهی در میزان رضایت بیمار خواهد داشت. برای آموزش بهتر میتوانم از تصاویر و یا فیلمهای آموزشی که موقعیت آناتومیک پروستات و نحوه جراحی را نشان میدهد استفاده کرد.
- ❖ همچنین تمرینات جهت تقویت عضلات کف لگن قبل از جراحی میتواند میزان بی اختیاری ادرار طی سه ماه ابتدایی پس از جراحی را کاهش دهد.
- ❖ هورمون تراپی نئوادجوانت به جراحی:
- ❖ هرچند مطالعات نشان داده اند که هورمون تراپی قبل از رادیكال پروستاتکتومی میزان موارد مثبت بودن مارژین، مثبت بودن غدد لنفاوی و گسترش خارج پروستاتی تومور را کاهش می دهند، لیکن هیچ تأثیری بر روی بقا نمی گذارد. این درمان خارج از لاین تحقیقات توصیه نمی شود.

تصمیم برای حفظ اعصاب Neuro-Vascular bundle

- ۱) حفظ Neuro-Vascular bundle علاوه بر کمک به بهبود عملکرد جنسی میتواند به بهبود وضعیت اختیاری بیمار هم کمک کند.
- ۲) یافته های MRI مولتی پارامتریک برای تصمیم گیری می تواند مفید باشد.
- ۳) یافته های حین عمل و در صورت لزوم Frozen Section حین جراحی می تواند در تصمیم گیری برای حفظ NVB کمک کند.

لنفادنکتومی لگنی

هرچند مطالعات بهبود در نتایج انکولوژیک را برای لنفادنکتومی لگنی نشان نداده اند لیکن با توجه به اینکه لنفادنکتومی روش بسیار دقیق برای ارزیابی گسترش بیماری است انجام آن برای مواردی که احتمال درگیری غدد لنفاوی با توجه به نوموگرامهای موجود بیش از ۵ درصد باشد توصیه می شود.

لنفادنکتومی باید به صورت وسیع و شامل غدد لنفاوی ایلپاک خارجی، ایتورتور و ایلپاک داخلی باشد.

انجام Frozen Section از غدد لنفاوی حین جراحی توصیه نمی شود.

حفظ گردن مثانه میتواند منجر به بهبود اختیاری بیمار گردد و لذا توصیه می شود در بیمارانی که احتمال درگیری گردن مثانه کم است انجام شود.

پس از جراحی رادیكال پروستاتکتومی کاتتر ادراری حدودا یک هفته نگه داشته شود.

پروفیلاکسی DVT باید مطابق با پروتکل های تعیین شده انجام شود.

توصیه ها
در بیمار با کانسر موضعی ریسک کم و متوسط داده های ۱۲ ساله نشاندهنده آنست که انجام هیچگونه درمان نسبت به تعویق درمان و یا یا هر درمان فعالی از نظر بقای کلی و بقای مربوط به کانسر پروستات برتری دارد.
در بیمار با کانسر موضعی بدون علامت و امید به زندگی کمتر از ۱۰ سال درمان انتظاری watchful waiting را پیشنهاد دهید
توضیح دهید که تمام درمانهای موضعی دارای عوارض هستند
Surgical treatment
توضیح دهید که روش های مختلف جراحی (باز، روباتیک و لاپاروسکوپی) برتری نسبت به هم از نظر عملکرد و کنترل کانسر ندارند
در صورتیکه لنفادنکتومی ضروریست بصورت وسیع انجام دهید
در صورت وجود ریسک درگیری خارج کپسولی بر مبنای stage و grade و تصویربرداری جراحی با حفظ عصب در آن سمت صورت نگیرد
قبل از جراحی هورمون درمانی نئوآدجوانت را استفاده نکنید

پیگیری بیماران پس از جراحی رادیکال پروستاتکتومی

مهمترین عامل جهت پیگیری بیماران پس از هرگونه اقدام درمانی برای کانسر پروستات اندازه گیری سطح سرمی PSA می باشد. پس از جراحی رادیکال پروستاتکتومی انتظار میرود سطح سرمی PSA غیر قابل اندازه گیری باشد، لیکن به دلیل وجود مقادیر بسیار کمی از PSA که از سایر ارگان ها ترشح می گردد، سطح سرمی اندکی از PSA را میتوان پس از جراحی کامل تومور قابل قبول دانست. هر چه این مقدار پایینتر باشد احتمال عود تومور کمتر است. میزان مورد قبول کمتر از 0.2ng/ml است که به آن PSA nadir گفته میشود. این میزان طی یک تا دو ماه پس از جراحی باید حاصل گردد در غیر این صورت درمان بیمار کامل محسوب نمی شود.

در صورت حصول PSA nadir برای ادامه درمان بیمار باید نکات زیر را در جواب پاتولوژی بیمار در نظر گرفت:

- ۱- درگیری غدد لنفاوی
- ۲- درگیری غدد سمینال و زیکل
- ۳- گسترش خارج پروستاتی تومور
- ۴- مثبت بودن مارژین نمونه

حالت اول

بیماری که هیچکدام از عوامل خطر فوق را نداشته باشد باید با اندازه گیری انجام PSA هر ۶ ماه تا ۵ سال و سپس سالانه پیگیری شود. انجام معاینه رکتال سالیانه برای بررسی مواردی از عود که همراه با افزایش PSA نیستند توصیه میشود.

حالت دوم

در بیماری که غدد لنفاوی گرفتار باشند، بیماری سیستمیک در نظر گرفته میشود و هورمون درمانی زودرس استاندارد میباشد. برخی مطالعات اضافه کردن رادیوتراپی لگن به هورمون درمانی را نیز توصیه کرده اند. در موارد خاصی که درگیری غدد لنفاوی محدود بوده (حداکثر دو غده بدون درگیری خارج غده ای) و PSA به سطح Nadir رسیده باشد، میتوان بیمار را پیگیری کرد و در صورت عود بیوکیمال هورمون درمانی را شروع کرد.

حالت سوم:

در مواردیکه گسترش خارج پروستاتی وجود داشته باشد و یا غدد سمینال وزیکل درگیر باشند، درمان ارجح رادیوتراپی ادجوانت میباشد. در این حالت علی‌رغم اینکه سطح سرمی PSA در حد Nadir است، رادیوتراپی طی سه تا شش ماه پس از جراحی شروع میشود. در صورتی که رادیوتراپی ادجوانت انجام نشود میتوان بیمار را تا زمان عود بیوکمیkal پیگیری کرد و در آن موقع رادیوتراپی Salvage انجام داد. برخی مطالعات نشان داده اند رادیوتراپی Salvage اگر با سطح سرمی PSA زیر 0.5ng/ml انجام شود اثری معادل رادیوتراپی ادجوانت خواهد داشت.

حالت چهارم:

در صورتیکه مارژین جراحی مثبت باشد درمان ارجح رادیوتراپی ادجوانت است. در این بیماران اگر کل سطح درگیر کمتر از ۱۰ میلیمتر مربع بوده و تعداد مناطق درگیر کمتر از سه مورد باشد میتوان بیمار را پیگیری کرد و در صورت لزوم رادیوتراپی Salvage انجام داد. در این مورد نیز باید رادیوتراپی در سطح سرمی PSA زیر 0.5ng/ml انجام شود.

حالت پنجم:

اگر سطح سرمی PSA به حد Nadir نرسد. بسته به جواب پاتولوژی اگر باقیماندن تومور در موضع مطرح باشد (مثل زمانی که مارژین مثبت است) رادیوتراپی ادجوانت و اگر بیماری سیستمیک مطرح باشد (مثل درگیری غدد لنفاوی) هورمون تراپی با یا بدون رادیوتراپی لگن اندیکاسیون دارد.

عود بیوکمیkal بعد از جراحی

در صورت عود بیوکمیkal بعد از رادیكال پروستاتکتومی اگر در آن زمان امید به زندگی بیشتر از ۵ سال بود باید بررسی از جهت متاستاز دور دست و عود موضعی انجام شود (ترجیحاً PSMA/PET CT Scan انجام شود)

در صورت منفی بودن بررسی ها هم از جهت متاستاز دوردست و هم از نظر عود موضعی ترجیح بر این است که رادیوتراپی لگنی همراه با هورمون درمانی انجام شود.

البته پیگیری بیمار نیز در موارد ریسک پایین قابل قبول است.

در صورتی که عود موضعی در تصویربرداری دیده شود باید از رادیوتراپی به همراه هورمون درمانی و Abiraterone استفاده کرد.

اگر متاستاز دور دست ثابت شد مطابق کانسر متاستاتیک درمان گردد.

در صورتی که بیمار امید به زندگی کمتر از ۵ سال داشته باشد صرفاً بیمار را پیگیری کنید.

توصیه های عود بیوکمیkal بعد از رادیكال پروستاتکتومی
در عود بیوکمیkal ($PSA > 0.2 \text{ ng/mL}$) بعد از جراحی در صورت تغییر روند درمان از PSMA/PET CT Scan استفاده کنید
در مردانی که شواهد متاستاز ندارند از رادیوتراپی و هورمون درمانی استفاده کنید

درمان لوکال salvage بعد از جراحی
در بیماران با ریسک پایین می توان بیمار را پیگیری نمود
در بیماران با دو افزایش متوالی PSA رادیوتراپی را پیشنهاد دهید
در صورت منفی بودن PET اسکن در انجام رادیوتراپی salvage تاخیر ایجاد نکنید
به همراه رادیوتراپی در عود بیوکمیkal از هورمون درمانی استفاده نمایید

رادیوتراپی (EBRT) External beam RT

در حال حاضر بهترین روش انجام رادیوتراپی اکسترنال intensity-modulated RT (IMRT) و یا volumetric arc RT (VMAT) می باشد که می تواند با هدایت تصویر و یا image-guided RT (IGRT) صورت گیرد.

رادیوتراپی اکسترنال external beam RT

در مطالعه ای نشان داده شد که استفاده از روش IMRT منجر به کاهش عوارض گوارشی و ادراری تناسلی در مقایسه با رادیوتراپی conformal سه بعدی می شود البته در خصوص عود بیوکمیkal تفاوتی دیده نشد.

مزیت VMAT در مقایسه با IMRT زمان کوتاه تر آن است که بطور معمول ۲ تا ۳ دقیقه می باشد.

در IMRT و VMAT میزان اشعه بیشتر است لذا حرکت کردن ارگان در اثربخشی درمان و ایجاد عوارض بسیار مهم میباشد. بنابراین همزمان از تصاویر جهت دیدن این حرکت و اصلاح تابش اشعه سود برده می شود این کار با IGRT به کمک نشانگر های طلا و یا cone-beam CT صورت میگیرد.

افزایش دوز dose escalation

چند کارآزمایی بالینی نشان داده است افزایش دوز (مابین ۷۴-۸۰ Gy) اثر معناداری در عود ۱۰ ساله بیوکمیkal، متاستاز و مرگ ناشی از بیماری دارد.

نتایج موثر در بقای کلی بیماران با کانسر پروستات ریسک بالا و یا متوسط و نه ریسک پایین در آنالیز داده های ملی امریکا با ۴۲۴۸۱ بیمار بدست آمده است.

حداقل دوز برای EBRT بالای ۷۴ Gy می باشد. اگر از IMRT و یا VMAT استفاده شود میزان عوارض شدید رکتوم ۲-۳ درصد و در دستگاه ادراری ۲-۵ درصد خواهد بود.

Hypofractionation

انجام fractionated RT اثر متفاوتی در ترمیم DNA سلولهای طبیعی و سرطانی دارد و سلولهایی که رشد کندی دارند به افزایش دوز در هر fraction حساس ترند.

در متآنالیز ۲۵ مطالعه با بیش از ۱۴۰۰۰ بیمار با توجه به رشد آهسته کانسر پروستات نشان داده شد Hypofractionation نسبت به fraction های متداول ۱.۸-۲ Gy می تواند اثربخشی بهتری داشته باشد.

Hypofractionation متوسط یعنی استفاده از ۲.۵-۳.۴ Gy در هر fraction. در یک مطالعه مروری سیستماتیک یازده پژوهش بررسی شد و در پیگیری ۷۲ ماهه تفاوتی در بقای مخصوص کانسر در Hypofractionation متوسط و روش متداول دیده نشد. و عوارض قابل اغماض بودند. البته توصیه به مطالعه ای با پیگیری ۱۰ تا ۱۵ ساله شده است.

اولترا Hypofractionation به معنای استفاده بیش از ۳.۴ Gy در هر fraction است. در این تکنیک حتما نیاز به IGRT و استروتاکسی است. نتایج کوتاه مدت قابل مقایسه با تکنیک های متداول بوده ولی نگرانی در خصوص عوارض پاسخ روشنی ندارد.

هورمون درمانی بصورت نئوادجوانت و ادجوانت با رادیوتراپی

در چند کارآزمایی بالینی نشان داده شده است که استفاده از هورمون درمانی در کنار رادیوتراپی در بیماران با ریسک متوسط و بالا نتایج بهتری از عدم استفاده از هورمون درمانی دارد.

استفاده از هورمون درمانی در بیماران دارای ریسک متوسط به مدت ۶ ماه و در ریسک بالا به مدت تا ۳ سال مطلوب است.

البته هنوز افزایش بقای کلی در بیماران با ریسک متوسط با این درمان مورد شک و تردید است. با اینکه دو کارآزمایی بالینی به نفع استفاده از هورمون درمانی بصورت ادجوانت بوده اند ولی هم چنان هر دو حالت ادجوانت و نئوادجوانت قابل پذیرش است.

Proton beam therapy

در تئوری استفاده از آن به عنوان یک جایگزین نسبت به فوتون بیم مطرح است. مطالعات در حال انجام می باشد.

استفاده از پر کننده فضا (spacer) در حین رادیوتراپی

بصورت ژل مایع و یا بالون در دسترس است و فضای میان پروستات و رکتوم را بیشتر می کند و می تواند اشعه رسیده به رکتوم را ۵-۸ درصد کاهش دهد.

البته قرار دادن این وسیله خود می تواند عوارض جدی در پی داشته باشد و نیازمند طی منحنی یادگیری و تجربه است.

براکی تراپی

براکی تراپی با دوز کم

با کاشت دانه های دائمی رادیواکتیو در پروستات انجام میشود. بهترین نتایج در بیماران با کانسره های ریسک پایین و متوسط و علائم ادراری کم (IPSS کمتر مساوی ۱۲) و حداکثر سرعت جریان ادرار بیشتر از ۱۵ می باشد.

در بیماران با سابقه TURP این درمان قابل انجام است. در صورت وجود علائم ادراری می توان channel TURP را توصیه کرد بصورتی که ۱ سانتی متر بافت پروستات در کنار مجرا باقی بماند و سه ماه فاصله مابین جراحی و براکی تراپی باشد.

ارتباط معنادار میان دوز کاشته شده و کنترل بیماری دیده شده بصورتی که اگر ۹۰ درصد پروستات با دوز بیش از ۱۴۰ Gy پوشش داده شود بیشترین کنترل عود بیوکمیkal دیده میشود. سودی از نظر بقای کلی با افزودن هورمون تراپی دیده نشده است.

این درمان را در ترکیب با EBRT در بیماران با ریسک متوسط و بالا می توان استفاده کرد.

براکی تراپی با دوز بالا

با کاشت دانه های موقتی رادبواکتیو در پروستات انجام میشود. این درمان نیز می تواند با EBRT ترکیب شود و اثر بهتری نسبت به EBRT به تنهایی دارد. این درمان بصورت fractionated می تواند در بیماران ریسک پایین و متوسط نیز استفاده شود البته داده ها از مطالعات محدودی استناد گردیده.

عوارض

عوارض ادراری تناسلی در EBRT شایع است و تا ۵۰ درصد گرید یک، ۲۰ درصد گرید ۲ و دو درصد گرید سه گزارش شده است. (EORTC 22991) این موارد برای عوارض گوارشی به ترتیب ۳۰، ۱۰ و دو درصد بوده است. شایعترین علائم شامل سوزش ادرار، تکرر، احتباس ادراری، هماچوری، اسهال و خونریزی گوارشی است. هم چنین خستگی و علائم جنرال نیز شایع است. عوارض کوتاه مدت شایعتر از طولانی مدت هستند. و عوارض گوارشی در براکی تراپی کمتر می باشد.

قدرت	درمان رادیوتراپی
قوی	برای IMRT و یا VMAT به همراه IGRT از دوز ۷۶-۷۸ Gy و یا بصورت hypofraction متوسط بصورت ۶۰ Gy در ۲۰ جلسه در ۴ هفته و یا ۷۰ Gy در ۲۸ جلسه در ۶ هفته به همراه هورمون درمانی کوتاه مدت ۴ تا ۶ ماهه استفاده کنید
قوی	در بیمار کاندید رادیوتراپی، درمان قطعی با IMRT و یا VMAT به همراه IGRT برای کانسر پروستات را پیشنهاد دهید
قوی	در بیماران کانسر پروستات لوکال IMRT را بصورت hypofraction متوسط پیشنهاد دهید
قوی	پروتکل رادیوتراپی در hypofraction متوسط بصورت ۶۰ Gy در ۲۰ جلسه در ۴ هفته و یا ۷۰ Gy در ۲۸ جلسه در ۶ هفته باشد
قوی	درمان به تنهایی براکی تراپی با دوز کم برای بیماران با عملکرد مناسب ادراری و ریسک کم و متوسط کانسر با ISUP G2 و درگیری کمتر مساوی ۳۳ درصد کورهای بیوپسی را پیشنهاد دهید
قوی	درمان براکی تراپی با دوز کم را برای بیماران با عملکرد مناسب ادراری و ریسک متوسط favourable کانسر، پیشنهاد کنید
ضعیف	درمان براکی تراپی با دوز کم و یا بالا در همراهی با IMRT و یا VMAT به همراه IGRT برای بیماران با عملکرد مناسب ادراری و ریسک متوسط کانسر با ISUP G3 و/یا PSA مابین ۱۰ تا ۲۰ را پیشنهاد دهید
	عود بیوکمیkal بعد از رادیوتراپی
ضعیف	جهت بیمار مناسب برای درمان لوکال MRI, salvage انجام شود تا نقاط مشکوک در پروستات جهت بیوپسی مشخص گردد
قوی	در بیمار مناسب برای درمان لوکال salvage از PSMA/PET CT Scan و اگر در دسترس نباشد از fluciclovine/PET CT Scan و یا choline/PET CT Scan استفاده کنید
قوی	در بیماران با کانسر پیشرفته موضعی IMRT و یا VMAT به همراه IGRT را در ترکیب با هورمون درمانی طولانی مدت پیشنهاد دهید
قوی	دو سال هورمون درمانی را برای بیماران با cN1M0 به همراه IMRT و یا VMAT به همراه IGRT به پروستات و لگن تجویز نمایید. هم چنین در بیماران بدون متاستاز و دو فاکتور خطر بالا (cT3-4, Gleason \geq 8 or PSA \geq 40)

درمان مستقیم متاستاز به روش Stereotactic ablative radiotherapy

در بیماری که بعد از درمان لوکال دچار عود با متاستاز می شود می توان از این روش استفاده کرد تا درمان سیستمیک به تاخیر افتد. مطالعات در حال انجام هستند. در یک مطالعه میزان پیشرفت بیماری در ۶ ماه پیگیری به نفع درمان مستقیم متاستاز بوده است. **هورمون درمانی (ADT)**

هدف هورمون درمانی رساندن سطح تستوسترون به زیر 50ng/dL است. البته ارجح این است که سطح تستوسترون به زیر 20ng/dL رسانده شود.

روش های مختلف هورمون درمانی

- ۱- **ارکیکتومی دو طرفه:** سریع ترین روش اخته کردن است که سطح تستوسترون را در کمتر از ۱۲ ساعت به حد Castration Level می رساند.
- ۲- **استفاده از استروژن:** هر چند برخی از عوارض Castration نظیر Bone loss را ندارد ولی به دلیل عوارض بالای قلبی عروقی توصیه نمی شود.
- ۳- **آگونیست های LHRH:** امروزه شایع ترین روش Medial Castration است و طی ۲ تا ۴ هفته می تواند Castration Level را ایجاد کند.

در برخی بیماران برای پیشگیری از پدیده flare-up در شروع درمان با آگونیست های LHRH باید از داروهای آنتی اندروژن استفاده کرد.

- ۴- **آنتاگونیست های GnRH:** می تواند Castration Level را طی ۳ روز ایجاد کند. در مقایسه داروهای آگونیست و آنتاگونیست، عوارض قلبی عروقی در استفاده از آنتاگونیست کمتر است ولی سایر عوارض نظیر کاهش لیبیدو، Hot Flush، ناتوانی جنسی و افزایش وزن با استفاده از آنتاگونیست ها بیشتر است. آنتاگونیست های GnRH فقط فرم ۱ ماهه دارند.

۵- **مهار کننده های گیرنده آندروژنی:** دو فرم استروئیدی و غیر استروئیدی دارند.

A. فرم های استروئیدی که در حقیقت از مشتقات هیدروکسی پروژسترون هستند با عبور از سد خونی مغزی اثرات مرکزی دارند.

بجز عوارض عمومی این دارو ها سمیت کبدی دارند.

دارو های این گروه شامل سیپروترون استات، مجسترون استات و مدروکسی پروژسترون استات می باشد.

B. آنتی اندروژن های غیر استروئیدی اثری بر ترشح تستوسترون از بیضه ندارند ولی مانع از باند شدن تستوسترون با گیرنده می شوند، لذا سطح تستوسترون در موارد استفاده از این دارو ها افزایش میابد. این موضوع باعث می شود عوارضی نظیر کاهش لیبیدو و Bone loss کمتر اتفاق بیافتد ولی ژنیکوماستی همراه با درد با این دارو ها بیشتر است.

این دارو ها نیز سمیت کبدی دارند.

در خصوص هورمون درمانی برای بیماران مبتلا به کانسر پیشرفته پروستات (مواردی که لنفادنوپاتی وسیع و یا متاستاز دارند) نکات زیر قابل ذکر و بررسی است.

- ۱- آیا به محض تشخیص باید درمان را شروع کرد یا میتوان درمان را تا شروع علائم به تاخیر انداخت؟
- ۲- آیا شروع درمان با یک روش کافی است یا بهتر است از چند روش درمان سیستمیک استفاده کرد؟
- ۳- در صورتیکه اقدام به اخته کردن دارویی بیمار کردیم آیا باید درمان به صورت مستمر ادامه یابد یا می توان در بازه های خاصی از زمان درمان را متوقف کرد؟
- ۴- عوارض درمان چیست و چگونه میتوان از آنها پیشگیری کرد؟

الف) مقایسه درمان زودرس و درمان تاخیری:

برآیند مطالعات متعدد انجام شده در این خصوص نشان میدهد که در بیماران متاستاتیک بدون علامت شروع زودرس هورمون درمانی طول عمر وابسته به کانسر بیمار را افزایش میدهد ولی با توجه به عوارض هورمون تراپی و اینکه تعداد قابل ملاحظه ای از بیماران به دلیل عوارض هورمون درمانی فوت میکنند، طول عمر کلی بیمار تغییر نمیکند.

ب) در خصوص استفاده هم زمان از دو روش هورمون درمانی (Combined Androgen Blockade):

همانطور که در ابتدا ذکر شد اساس درمان اخته کردن به روش جراحی و یا دارویی است که هر دو تقریباً نتایج مشابهی دارند. در شروع همین اقدام کافی است و اضافه کردن داروی آنتی آندروژن کمک بیشتری نمیکند. داروی آنتی آندروژن در دو مورد زیر به درمان اضافه میگردد.

۱- وقتی درمان با آگونیستهای LHRH شروع میشود از روز دوم تا هفتم پس از شروع درمان افزایش سطح سرمی تستوسترون اتفاق می افتد. در این دوره زمانی در بیمارانیکه بیماری وسیع دارند ممکن است علائم تشدید شده یا عارضه ای اتفاق بیافتد (شامل احتباس ادرار و یا فشار بر نخاع و علائم عصبی) لذا همراه دارو، آنتی آندروژن نیز به مدت کوتاه مصرف میگردد.

۲- وقتی بیمار علیرغم درمان اولیه دچار پیشرفت بیماری یا افزایش سطح سرمی PSA میگردد.

ج) در خصوص اخته کردن دارویی مستمر یا متناوب:

از مدتها قبل دو توجیه در خصوص برتری درمان دارویی متناوب نسبت به استفاده مستمر مطرح بوده است. یکی اینکه هورمون تراپی متناوب عوارض درمان را کمتر میکند، دوم آنکه در هورمون تراپی متناوب مقاومت دارویی دیرتر اتفاق می افتد. مطالعات متعدد کاهش عوارض جانبی در هورمون درمانی متناوب را نشان داده اند ولی مورد دوم در هیچ مطالعه ای ثابت نشده است. اغلب مطالعات نشان داده اند در صورتیکه شرایط صحیح انجام هورمون درمانی متناوب رعایت گردد و بیمار نیز کاملاً آگاه باشد، هورمون درمانی متناوب را حتی برای بیماران متاستاتیک نیز میتوان انجام داد.

در این روش هورمون تراپی برای مدت ۶ تا ۹ ماه ادامه می یابد. اگر سطح سرمی PSA به زیر 4ng/ml رسید، میتوان هورمون درمانی را قطع و بیمار را با چک مرتب PSA پیگیری کرد. هر وقت سطح سرمی PSA بالاتر از 10ng/ml شد مجدداً هورمون درمانی حداقل برای شش ماه انجام میگردد. اگر PSA به سطح زیر 4ng/ml رسید میتوان مجدداً هورمون درمانی را قطع کرد.

نکته ای که در مورد بیمارانیکه تحت هورمون درمانی مدیکال هستند حتماً باید مورد توجه قرار بگیرد این است که هر ۳ ماه باید سطح سرمی PSA و تستوسترون با هم چک شود و از باقیماندن سطح تستوسترون در حد Nadir اطمینان حاصل کرد. اگر تستوسترون در حد Nadir نبود یا باید دارو عوض شود و یا اریکتومی دوطرفه انجام گیرد.

هورمون درمانی عوارض متعددی دارد که حتما باید به آنها توجه شود:

- ۱- تغییرات استخوانی به صورت پوکی استخوان. این عارضه به صورت غیر قابل اجتناب همراه با هورمون درمانی اتفاق می افتد. برای هر بیماری که هورمون درمانی شروع میشود به صورت روتین باید کلسیم با دوز ۱۲۰۰ میلیگرم در روز و ویتامین D با دوز ۱۰۰۰ واحد در روز شروع گردد. در ابتدای شروع درمان دانسیتومتری پایه استخوانی انجام و سپس سالانه تکرار شود. در صورتیکه دانسیتومتری نشان دهنده استئوپنی شدید باشد تجویز قرص آلدرونیت ۷۰ میلیگرم هفته ای یک بار یا سایر بیسفسفوناتها توصیه میشود. سطح سرمی ویتامین D نیز باید به صورت متناوب کنترل گردد.
 - ۲- عوارض متابولیک شامل هایپرلیپیدمی، چاقی و مقاومت به انسولین. بیمار باید حتما از این جهات به صورت منظم پیگیری گردد. بهترین توصیه ای که میتوان به بیمار نمود اینست که انجام ورزش روزانه را جدی بگیرد. نکته جالب اینست که این عوارض در هورمون درمانی دارویی شایعتر است تا اراکیتومی.
 - ۳- گرگرفتگی. این عارضه به دلیل تغییرات هورمونی پیش می آید. درمان آن شامل استفاده از ترکیبات پروژسترونی مثل مجسترون استات و یا سیپروترون است. اخیرا در خصوص تاثیر گاباپنتین و نیز کلونیدین در درمان آن نیز مطالعه شده است.
 - ۴- کاهش میل و توانایی جنسی. این عارضه به صورت شایع اتفاق می افتد. استفاده از ترکیبات مهار کننده فسفودی استراز ممکن است کمک کننده باشند. در اینجا ذکر یک نکته ضروری است و آن اینکه داروهای آنتی آندروژنی به دو دسته استروئیدی و غیر استروئیدی تقسیم میشوند. داروهای استروئیدی چون از سد خونی مغزی عبور میکنند، در سطح هیپوفیز نیز اثر کرده جلوی افزایش ترشح LH را میگیرند و لذا باعث مهار ترشح تستوسترون میشوند. لذا کاهش میل جنسی در این داروها بیشتر است.
 - ۵- بزرگی و دردناک شدن پستانها. داروهای آنتی آندروژن با بلاک کردن اثر فیدبک منفی تستوسترون، سطح تستوسترون را در خون افزایش میدهند. این تستوسترون اضافی در بافت چربی به استروژن تبدیل شده باعث رشد و دردناک شدن پستانها میگردد. برای پیشگیری میتوان پستانها را قبل از درمان دارویی رادیوتراپی کرد.
- در بیمارانی که روی هورمون درمانی دچار افزایش PSA میشوند در صورتیکه آنتی آندروژن دریافت نمی کنند اقدام اول شروع آنتی آندروژن است و در صورتی که آنتی آندروژن میگیرند قطع آن. علت اینست که طی استفاده از داروهای آنتی آندروژن گیرنده های آندروژنی ممکن است تغییر ماهیت داده و داروهای آنتی آندروژنی برای آنها اثر تحریکی داشته باشد.
- اگر این موضوع رد شد و کماکان پیشرفت بیماری ادامه داشت میتوان از هورمون درمانی نسل دوم و یا شیمی درمانی استفاده کرد.

New Androgen Pathway Targeting Agent (ARTA)

- ❖ این دارو ها با هدف کلی کاهش سطح فعالیت تستوسترون درون سلولی طراحی شده اند.
 - ❖ برخی از این دارو ها نظیر ابیراترون مانع ساخت تستوسترون می گردد و گروه دیگر Enzalotamide و apalotamide گیرنده های درون سلولی کانسر پروستات را مهار میکنند.
- Radio Pharmaceutical Therapy**
- ❖ اساس این روش درمانی، رساندن اتم های رادیواکتیو به Tumor Associated Target است که مهم ترین آنها برای کانسر پروستات PSMA می باشد.
 - ❖ این رادیو لیگاندها می توانند ساطع کننده β -particle (مانند Lu-177) و یا α -particle (مانند Ra-223, Ac-225) باشند.
 - ❖ شایع ترین رادیو دارو Lu-177 است. شرط لازم برای درمان با این داروها یافته های تصویری برداری مثبت با استفاده از PET می باشد.

تقریباً تمام موارد کانشر پروستات که تحت درمان هورمونی قرار گرفته اند، زمانی نسبت به این درمان مقاوم میشوند. پیشرفت تومور علیرغم درمان هورمونی را در دو حیطة میتوان بررسی کرد.

۱- افزایش در سطح سرمی PSA: در این مورد افزایش PSA در سه تست متوالی به فاصله حداقل یک هفته و یا افزایش PSA به میزان بیش از ۵۰ درصد مقدار Nadir در دو آزمایش متوالی را به عنوان معیار در نظر گرفته اند.

۲- پیدا شدن متاستاز غیر استخوانی جدید و یا پیدایش دو و یا بیشتر متاستاز استخوانی جدید حین درمان

البته در هر دو مورد باید از کفایت درمان هورمونی که با وجود سطح سرمی تستوسترون کمتر از 50ng/dl تعریف میگردد اطمینان حاصل نمود.

اینکه آیا بیماران غیر متاستاتیک که صرفاً دچار افزایش PSA شده اند از درمان زودرس سود میبرند اثبات نشده است.

برای پیدا کردن متاستاز استخوانی در بیماری که PSA افزایش یافته دارد باید اسکن استخوان زمانی که سطح سرمی PSA به 2ng/ml رسید انجام شود و پس از آن در صورت منفی بودن زمانیکه PSA به 5ng/ml رسید و در ادامه در هر Doubling time تکرار گردد.

توصیه در خصوص درمانهای اولیه بیمار متاستاتیک
درمان بسیار سریع هورمونی را جهت کاهش ریسک موارد مهمی مانند فشار بر نخاع، شکستگی پاتولوژیک استخوان و انسداد حالب و کاهش علائم بیماران متاستاتیک علامتدار توصیه کنید
در بیماران دچار فشار بر نخاع و یا دارای انسداد خروجی مثانه از آنتاگونیست GnRH و یا اریکتومی استفاده کنید
درمان زودرس هورمونی را به بیماران دارای متاستاز بدون علامت پیشنهاد دهید
جهت جلوگیری از flare-up از داروهای قدیمی آنتاگونیست گیرنده آندروژن به مدت کوتاه به همراه LHRH استفاده کنید
در بیماران متاستاتیک از آنتاگونیست گیرنده آندروژن به عنوان مونوتراپی استفاده نکنید.
در تمامی بیماران متاستاتیک اضافه کردن درمان سیستمیک به همراه هورمون درمانی را به بحث بگذارید
به بیماری که بطور اولیه با متاستاز تشخیص داده میشود و طول عمر بیش از یکسال دارد، در صورتیکه منعی جهت درمان ترکیبی نداشته باشد و با پذیرش عوارض جانبی، درمان به تنهایی هورمونی را پیشنهاد ندهید
به بیماری که بطور اولیه با متاستاز تشخیص داده میشود و شرایط مناسب دارد درمان هورمونی به همراه شیمی درمانی (docetaxel) را پیشنهاد دهید.
به بیماری که بطور اولیه با متاستاز تشخیص داده میشود و شرایط مناسب دارد درمان هورمونی به همراه ابیراترون بعلاوه پردنیزولون و یا انزالوتامید یا آپالوتامید را پیشنهاد دهید
به بیماری که بطور اولیه با متاستاز با حجم پایین (CHAARTED criteria) تشخیص داده میشود درمان هورمونی به همراه رادیوتراپی بر طبق مطالعه STAMPEDE را پیشنهاد دهید
به بیماری که بطور اولیه با متاستاز با حجم بالا (CHAARTED criteria) تشخیص داده میشود هیچگونه درمان لوکال شامل جراحی و یا رادیوتراپی را خارج از لاین تحقیقات پیشنهاد ندهید. مگر جهت کنترل علائم.
به بیماری که بطور اولیه با متاستاز تشخیص داده میشود درمان هورمونی بعلاوه جراحی را مگر در لاین تحقیقاتی پیشنهاد ندهید
درمان مستقیم متاستاز (MDT) را تنها در لاین تحقیقات پیشنهاد دهید

درمان بیمار با کانسر مقاوم به عقیم سازی

خط اول درمان در بیماری با کانسر مقاوم به عقیم سازی متاستاتیک بستگی به درمانی دارد که قبل از آن دریافت می کرده است

توصیه محکمی در خصوص موثرترین درمان در این شرایط وجود ندارد

مطمئن شوید که سطح سرمی تستوسترون کمتر از 50 ng/dL قرار دارد

درمان این بیماران در یک تیم متشکل از تخصص های مختلف صورت گیرد

درمان با داروهای افزایش دهنده بقا صورت گیرد

تستهای مولکولی سوماتیک و ژرملاین را پیشنهاد دهید

نوع درمان مبتنی بر شرایط جسمی، علائم، بیماریهای همراه، تستهای ژنتیک، ترجیحات بیمار و درمان قبلی در زمان مقاوم نشدن می باشد

در بیماری که درمان سیتوتوکسیک نگرفته است از شیمی درمانی با docetaxel با دوز 75 mg/m² هر سه هفته استفاده کنید

در صورت پیشرفت بیماری زیر شیمی درمانی از موارد زیر استفاده کنید:

abiraterone, cabazitaxel, enzalutamide, radium-223 and olaparib in case of DNA homologous recombination repair (HRR) alterations.

در صورتیکه بیمار سابقه شیمی درمانی در قبل را دارد ابیراترون و یا انزالوتاماید را پیشنهاد دهید

از داروهای تارگت برای رسپتور آندروژن پرهیز کنید

برای بیماری که سابقه مصرف ابیراترون و یا انزالوتاماید را دارد شیمی درمانی را پیشنهاد کنید

در بیماری که سابقه مصرف docetaxel دارد می توان cabazitaxel را پیشنهاد داد .

در بیماری که سابقه مصرف docetaxel دارد و علی رغم مصرف ابیراترون و یا انزالوتاماید در ۱۲ ماه پیشرفت کرده است می توان cabazitaxel را پیشنهاد داد.

برای پیشگیری از عوارض استخوانی داروهای محافظ استخوان تجویز نمایید

در زمان استفاده از بیسفوناتها و یا denosumab سطح سرمی کلسیم را چک کنید و ویتامین D و کلسیم را پیشنهاد دهید

متاستاز دردناک استخوان را با رادیوتراپی و مسکن درمان کنید

در فشار بر نخاع سرعت دوز بالای استروئید را شروع کنید جراحی ستون فقرات و بعد از آن رادیوتراپی و یا رادیوتراپی تنها را در شرایطی که جراحی اندیکاسیون ندارد در نظر بگیرید

درمان بیمار با کانسر بدون متاستاز مقاوم به عقیم سازی

برای افزایش زمان ایجاد متاستاز و بقای کلی بیمار در بیماری که ریسک بالا دارد برای متاستاز دارد (PSA-DT زیر ۱۰ ماه) از

apalutamide یا darolutamide و یا enzalutamide استفاده کنید