

Urology & Nephrology Research Institute



پژوهشکده بیماری‌های کلیه و مجاری ادراری
دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

پروتکل درمانی سرطان پروستات

تهیه کننده

گروه اروانکولوژی پژوهشکده بیماری‌های کلیوی و مجاری ادراری
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
قطب اروولوژی ایران

با همکاری

گروه‌های اروولوژی دانشگاه‌های علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، تبریز، شیراز

و استفاده از نکته نظرات گروه‌های اروولوژی دانشگاه‌های علوم پزشکی

مشهد، اصفهان، اهواز، کرمانشاه، ارومیه، رشت، شیراز

مقدمه

پروتکل درمانی سرطان پروستات جهت یکسان سازی و به روزرسانی طبابت همکاران پزشک، توسط مجمع متخصصین ارولوژی، اوروانکولوژی، رادیوانکولوژی، هماتوانکولوژی، رادیولوژی و پاتولوژی مطالعه، تدوین و منتشر شده است. در این پروتکل درمانی، **Grade of Recommendation** به صورت زیر تعریف شده است:

- **A، قوی:** در صورتی که شواهد علمی قوی برای انجام دستورالعمل وجود داشته باشد و توافق اکثریت پنلیست‌ها برای انجام آن وجود داشته باشد (توافق اکثریت پنلیست‌ها: با در نظر گرفتن هزینه، امکانات و میزان دسترسی در کشور).
- **B، متوسط:** شواهد علمی قوی وجود دارد ولی توافق اکثریت پنلیست‌ها از نظر اجرایی در کشور وجود ندارد یا شواهد علمی برای انجام دستورالعمل قوی نیست ولی توافق اکثریت پنلیست‌ها برای انجام آن وجود دارد.
- **C، ضعیف:** هنوز شواهد علمی قوی نیست و توافق اکثریت پنلیست‌ها برای اجرای آن نیز وجود ندارد.

اپیدمیولوژی

- سرطان پروستات شایع‌ترین بدخیمی در مردان بالای ۷۰ سال است. در ایران، این سرطان دومین بدخیمی شایع در مردان (پس از سرطان معده) است و بروز آن روندی به شدت افزایشی دارد (Pakzad et al., 2016). میزان بروز استاندارد شده سنی (ASR) در مطالعات مختلف در ایران بین ۱۱٫۵ تا بیش از ۱۳ در هر صد هزار نفر گزارش شده است (Basiri et al., 2020; Mousavi et al., 2014). این سرطان هشتمین علت مرگ ناشی از سرطان در مردان ایرانی محسوب می‌شود (Gholamalaliev et al., 2019).
- شیوع فرم بالینی سرطان پروستات در ایالات متحده و غرب اروپا به مراتب بیشتر از آسیای جنوب شرقی است، در حالی که شیوع سرطان پروستاتی که به صورت اتفاقی در اتوپسی یافت می‌شود در سراسر دنیا یکسان است. مطالعات در ایران نیز تفاوت در میزان بروز را بین اقوام مختلف نشان داده‌اند؛ به طوری که بیشترین میزان بروز در قوم فارس (ASR: 13.5) و کمترین میزان در قوم بلوچ (ASR: 2.1) مشاهده شده است، هرچند احتمال کمتر گزارش شدن موارد در برخی مناطق را نمی‌توان نادیده گرفت (Basiri et al., 2020).
- طی دهه گذشته، بقای پنج‌ساله از سرطان پروستات از حدود ۷۳٪ به ۸۳٪ افزایش پیدا کرده است. در ایران نیز مطالعات جامع نرخ بقای نسبی پنج‌ساله را حدود ۸۲٪ گزارش کرده‌اند که با آمار جهانی همخوانی دارد. این بقا برای بیماری محدود به پروستات نزدیک به ۱۰۰٪ و برای موارد متاستاتیک حدود ۳۲٪ است (Dolatkhah et al., 2020). مطالعه دیگری در جنوب ایران نشان داد که مرحله بیماری در زمان تشخیص، مهم‌ترین عامل پیش‌بینی‌کننده بقا است (Hassanpour et al., 2021).

ریسک فاکتورها

- ریسک فاکتورهای اصلی سرطان پروستات سن، نژاد و وراثت هستند.
- سرطان‌های پروستات وراثتی به‌طور متوسط ۶ تا ۷ سال زودتر اتفاق می‌افتند.
- مطالعات نشان می‌دهد در ۱۵ تا ۱۷ درصد موارد سرطان 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. مطالعات در ایران نیز بر اهمیت مشاوره ژنتیک در بیماران با سابقه خانوادگی قوی تأکید دارند (Mohammadi et al., 2019).
- در پیگیری بیماران هم احتمال بروز سرطان پروستات در افرادی که موتاسیون‌های BRCA1/2 دارند بیشتر و سن بروز سرطان پایین‌تر است.
- همان‌طور که بیان شد، فرم بالینی سرطان پروستات در آسیای شرقی به‌مراتب کمتر از ایالات متحده است، هرچند شیوع آن در اتوپسی در هر دو منطقه برابر است.
- مطالعات نشان داده ژاپنی‌هایی که به ایالات متحده مهاجرت می‌کنند بیشتر به فرم بالینی سرطان پروستات مبتلا می‌شوند. این مسئله نشان‌دهنده آن است که عوامل محیطی می‌تواند سبب پیشرفت سرطان پروستات به فرم بالینی گردد؛ ولیکن تا کنون اثر پیشگیری‌کننده هیچ‌گونه دستکاری در رژیم غذایی (از قبیل کاهش چربی‌ها و یا افزایش فیبر و سبزیجات) و یا استفاده از مکمل‌ها (نظیر سلنیوم، ویتامین E و یا لیکوپن) به اثبات نرسیده است. با این حال، مطالعات ایرانی ارتباط بین رژیم غذایی پرچرب و مصرف کم سبزیجات و میوه‌ها را با افزایش ریسک سرطان پروستات نشان داده‌اند (Askari et al., 2016).
- ارتباط بین هیچ‌کدام از سندرم‌های متابولیک و سرطان پروستات ثابت نشده است. فقط فشار خون و دور کمر ارتباط معنی‌داری با بروز سرطان پروستات دارد. با این وجود، چندین مطالعه در ایران به ارتباط بین چاقی (BMI بالا) و افزایش خطر ابتلا به سرطان پروستات تهاجمی و با گرید بالاتر اشاره کرده‌اند (Safaei et al., 2017; Moradi et al., 2020).
- نقش عوامل عفونی نیز در حال بررسی است. یک مطالعه در ایران نشان داد که فراوانی عفونت با ویروس BK (Polyomavirus hominis 1) در بافت سرطانی پروستات (۲۸٪) بیشتر از بافت هیپرپلازی خوش‌خیم (۱۵٪) است. همچنین، این ویروس بیشتر در تومورهای با گرید پایین‌تر یافت شد که ممکن است نشان‌دهنده نقش آن در مراحل اولیه تومورزایی باشد (Taghavi et al., 2015).
- در مورد استفاده از داروهای مهارکننده ۵-آلفا ردوکتاز، هرچند ممکن است اثرات نسبی در به تأخیر انداختن پیشرفت سرطان داشته باشد، ولی با توجه به عوارض جانبی توصیه نمی‌شود.

طبقه‌بندی (Classification) و مرحله‌بندی (Staging)

Staging سرطان پروستات بر اساس TNM سال ۲۰۱۷

غدد لنفاوی زیر محل دوشاخه شدن ایلپاک مشترک، غدد لنفاوی منطقه‌ای (Regional) محسوب می‌گردد.

ISUP — International Society of Urological Pathology, ۲۰۱۴

غربالگری در سرطان 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) به کار می‌رود.
- دو شرط اصلی برای اقدام به تشخیص زودرس سرطان پروستات در یک فرد عبارتند از: داشتن امید به زندگی بیشتر از ده سال و دادن اطلاعات کافی در خصوص سیر بالینی معمول سرطان پروستات و نیز عوارض درمان آن.
- مفید بودن Screening و یا Early Detection در کاهش مرگ و میر ناشی از سرطان پروستات شدیداً مورد اختلاف نظر است. خلاصه نتایج مقالات منتشر شده در خصوص غربالگری سرطان پروستات در سال ۲۰۱۳ در Cochrane Review منتشر شده است. یکی از چالش‌های اصلی در ایران، تشخیص بیماری در مراحل پیشرفته است که اهمیت برنامه‌های تشخیص زودهنگام و افزایش آگاهی عمومی را دوچندان می‌کند (Sadeghi-Gandomani et al., 2017).

نکات کلیدی Cochrane Review

- غربالگری سبب افزایش تشخیص سرطان پروستات شده است.
- غربالگری سبب شده تا سرطان پروستات بیشتر در مرحله Localized تشخیص داده شود.
- غربالگری مرگ و میر ناشی از سرطان پروستات را کاهش نداده است.
- غربالگری Overall Survival بیماران سرطان پروستات را افزایش نداده است.
- ابزارهای اصلی برای تشخیص زودرس سرطان پروستات انجام معاینه رکتال (DRE) و اندازه‌گیری 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 آنتی‌بیوتیک در افراد بدون علامت توصیه نمی‌شود.

- در تفسیر PSA باید عوامل مداخله‌گر را در نظر داشت. عفونت، تروما، Instrumentation و انزال در افراد بالای ۵۰ سال سبب افزایش PSA و مصرف داروهای نظیر فیناستراید، آنتی‌آندروژن‌ها 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

- فاقد هرگونه ریسک‌فاکتور: ۵۰ سالگی.
- سابقه خانوادگی یا نژادهای در معرض خطر (سیاه‌پوستان): ۴۵ سالگی.
- موتاسیون‌های ثابت‌شده مرتبط با سرطان پروستات: سنین پایین‌تر (حدود ۴۰ سال).
- مطالعات نشان داده که PSA پایه در سن زیر ۵۰ سال بیشترین ارتباط را با احتمال بروز سرطان پروستات در ادامه طول عمر فرد خواهد داشت. بنابراین اولین چک PSA در سنین ۴۵ تا ۵۰ سال توصیه می‌شود. اگر PSA در این سن بالای ۱ باشد باید سالانه یا دوسالانه پیگیری گردد و اگر زیر ۱ باشد می‌توان تست مجدد را تا ۸ سال به تعویق انداخت.

تناوب انجام PSA

برآیند مطالعات نشان می‌دهد چک PSA هر دو سال از جهت بقا با یک سال تفاوتی ندارد و از میزان Over-treatment و Over-diagnosis می‌کاهد.

بررسی ژنتیکی

همان‌طور که ذکر شد، هم احتمال بروز سرطان پروستات در فردی که موتاسیون‌های ژنتیکی مرتبط 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 تهاجمی‌تر در افراد مبتلا خواهد شد. در این افراد بررسی ژنتیکی توصیه شده است:

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

سن خاتمه غربالگری و یا تشخیص زودرس

بر اساس مطالعات انجام گرفته در مورد سن خاتمه 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 راهکار عملی می توان غربالگری را تا سن ۷۴ سالگی ادامه داد ولی در سن بالای ۶۹ سال، آستانه 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 نمی شود.

سطح	توصیه
B	برای تشخیص زودهنگام سرطان پروستات در یک مرد با وضعیت عملکردی خوب و امید به زندگی حداقل ۱۵-۱۰ سال لازم است تمام فواید و زیان های این اقدام برای وی شرح داده شود.
A	اگر مردی با شرایط فوق آگاهانه اقدام جهت تشخیص زودرس سرطان پروستات را پذیرفت، اولین PSA در صورت وجود سابقه خانوادگی سرطان پروستات در سن ۴۵ سالگی، در صورت موتاسیون ثابت شده ژنتیکی مرتبط با سرطان پروستات در سن ۴۰ سالگی و در غیر این صورت در سن ۵۰ سالگی انجام گردد.
B	در صورتی که 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 دوساله چک گردد. در غیر این حالت می توان چک مجدد PSA را تا ۸ سال به تعویق انداخت.
B	در صورتی که فردی امید به زندگی کمتر از ۱۵ سال داشته باشد از تشخیص زودهنگام سرطان پروستات سود نمی برد.

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 ۵/۲، برخی ۳ و برخی ۴ را پذیرفته اند. برخی نیز استفاده از ابزارهای محاسبه گر خطر سرطان پروستات (Prostate Cancer Risk Calculator) که به صورت آنلاین قابل استفاده است را توصیه کرده اند. البته معتبر بودن این محاسبه گرها در مطالعات Randomized ثابت نشده است.
- توصیه می شود در مواردی که سطح سرمی PSA بین ۳ تا ۱۰ هست پیش از تصمیم گیری برای بیوپسی پروستات از ابزارهایی نظیر mp-MRI و یا Risk Calculator استفاده شود تا از بیوپسی های غیرضروری جلوگیری گردد (Amiri et al., 2024).
- امروزه MRI مالتی پارامتریک نقش مهمی در بررسی و تشخیص سرطان پروستات پیدا کرده و انجام آن قبل از اقدام به بیوپسی پروستات در شرایطی که در دسترس باشد قویاً توصیه می شود. مطالعات انجام شده در مراکز ایرانی نیز ارزش تشخیصی بالای mp-MRI (به ویژه DWI) را در شناسایی تومورهای بالینی مهم تأیید کرده اند (Shakeri et al., 2017).
- PCA3 یک Non-coding mRNA اختصاصی سرطان پروستات است که پس از ماساژ پروستات در نمونه ادرار بررسی می شود؛ بیشتر با حجم تومور مرتبط است. برای تصمیم گیری در مورد لزوم بیوپسی مجدد کاربرد

دارد ولی برای پیگیری بیماران تحت Surveillance مفید نیست. اخیراً بررسی lncRNA های دیگر و سایر مارکرهای مبتنی بر RNA در بیوپسی مایع (Liquid Biopsy) به عنوان ابزارهای تشخیصی و پیش‌آگهی آینده‌دار در حال تحقیق هستند (Taheri et al., 2023; Amiri et al., 2024).

- Prostate Health Index (PHI) از ترکیب Free PSA, Total PSA و ProPSA (P2PSA) و (ProPSA (P2PSA) به دست می‌آید؛ اختصاصی‌تر برای یافتن تومورهای معنادار. برای تصمیم‌گیری بیوپسی مجدد و پیگیری در Surveillance قابل استفاده است.

بیوپسی پروستات

- MR-Guided دقیق‌ترین روش انجام بیوپسی پروستات است.
- Cognitive: مشاهده MRI و نمونه‌برداری با گاید سونو.
- فیوژن نرم‌افزاری MRI با سونوگرافی برای هدف‌گیری ضایعه.
- Direct In-bore: نمونه‌برداری داخل MRI. برتری قطعی هر کدام در مطالعات محدود مشخص نشده است.
- مسیر ترانس‌رکتال یا ترانس‌پری‌نئال؛ ترانس‌پری‌نئال دقت بیشتر و عوارض کمتر.
- تعداد نمونه‌ها: حجم > 30 سی‌سی: ۸ نمونه؛ بزرگ‌تر: ۱۲ نمونه + هدفمند.
- Anterior/Transitional در بیوپسی اولیه توصیه نمی‌شود؛ در تکرار باید انجام شود (~ 2•Saturated نمونه).
- بی‌دردی: ژل لیدوکائین یا بلاک پری‌پروستاتیک؛ در ترانس‌پری‌نئال افزودن بلاک عصب پودندال مفید است.
- در تنگی مقعد/عدم تحمل: سدیشن یا بیهوشی عمومی.

عوارض بیوپسی و پروفیلاکسی

- عوارض عفونی: UTI، اپیدیدیمیت، اورکیت، پروستاتیت، سپسیس. سایر عوارض: خونریزی از مقعد، هماچوری، هماتواسپرمی، دیزوری.
- شیوع عفونت پس از بیوپسی در سال‌های اخیر (به علت مقاومت باکتریایی دستگاه گوارش) افزایش یافته است. مطالعات در ایران نرخ بالای مقاومت E. coli به فلوروکینولون‌ها را نشان داده‌اند که این امر، توصیه به استفاده از رژیم‌های جایگزین یا پروفیلاکسی هدفمند (بر اساس کشت رکتال) را تقویت می‌کند (Aminsharifi et al., 2016).
- دریافت اخیر آنتی‌بیوتیک یک عامل خطر مهم برای عفونت پس از بیوپسی است.
- پرپ مناسب: در ترانس‌پری‌نئال ضد عفونی پرینه کافی است؛ در ترانس‌رکتال شست‌وشوی رکتوم با بتادین.
- با توجه به مقاومت به فلوروکینولون‌ها: سفکسیم ۴۰۰ میلی گرم روزانه از روز قبل تا ۵ روز + ۳ تا ۵ mg/kg جنتامایسین نیم تا یک ساعت پیش از بیوپسی ترانس‌رکتال.

سطح	راهنمای بیوپسی پروستات
A	هر PSA غیر طبیعی باید با اندازه‌گیری مجدد تایید شود.
A	دو اندیکاسیون اصلی بیوپسی پروستات، بالا بودن PSA یا غیر طبیعی بودن DRE هستند.
B	در PSA بین ۳ تا ۲۰ پیش از بیوپسی از mp-MRI و/یا Risk Calculator استفاده شود.
A	mp-MRI قبل از بیوپسی در موارد مقدور قویاً توصیه می‌شود.
A	در MRI مشکوک ($PIRADS > 3$): بیوپسی سیستماتیک و هدفمند همزمان.
B	$PSA < 2$ ، mp-MRI منفی ($PIRADS 1-2$): اگر دانسیته $PSA < 0.15$ ، امکان صرف‌نظر از بیوپسی با مشاوره؛ اگر $PSA \leq 0.15$ ، بیوپسی سیستماتیک.
B	$PSA < 3$ ، mp-MRI = 3: اگر دانسیته $PSA < 0.10$ ، امکان صرف‌نظر با مشاوره.
C	بیوپسی سیستماتیک قبلی منفی و نیاز به تکرار: اگر mp-MRI مثبت ($PIRADS \geq 3$) فقط بیوپسی هدفمند.
A	پرپ موضعی مناسب و آنتی‌بیوتیک پروفیلاکسی ضروری است.
B	ترانس‌رکتال: با توجه به مقاومت منطقه‌ای، دریافت دو کلاس آنتی‌بیوتیکی (یکی از پنی‌سیلین/فلوروکینولون/سفالوسپورین + آمینوگلیکوزید).
B	برای انتخاب آنتی‌بیوتیک پروفیلاکسی، کشت مدفوع/سواپ رکتال توصیه می‌شود.
B	Anterior/Transitional در بیوپسی اولیه توصیه نمی‌شود؛ در تکرار انجام شود.
C	بیوپسی سیستماتیک ترانس‌پری‌نثال می‌تواند انجام شود.

تصویربرداری در سرطان پروستات

از تصویربرداری به سه منظور استفاده می‌گردد: (۱) کمک به تشخیص، (۲) بررسی گسترش تومور در بیمار شناخته‌شده، (۳) ارزیابی‌های پس از درمان.

تصویربرداری جهت کمک به تشخیص

الف: سونوگرافی ترانس‌رکتال

جایگاه اصلی TRUS در بیوپسی سیستماتیک پروستات است. روش‌های نوین مانند Contrast enhanced sonography و Sonoelastography ممکن است حساسیت را افزایش دهد، هرچند شواهد کافی برای استفاده روتین وجود ندارد.

ب: Multi Parametric MRI

- استفاده همزمان از CE-MRI، DWI و MR-Spectroscopy قدرت تشخیصی MRI برای سرطان پروستات خصوصاً $\geq \text{VGleason}$ را افزایش داده است.
- بیوپسی هدفدار مبتنی بر mp-MRI دقت تشخیصی را به‌طور قابل توجهی افزایش می‌دهد.
- mp-MRI قبل از بیوپسی در صورت دسترسی قویاً توصیه می‌شود.
- در MRI مشکوک ($\text{PIRADS} > 3$): بیوپسی سیستماتیک و هدفمند همزمان انجام شود.
- $\text{PSA} < 2$ و mp-MRI منفی ($\text{PIRADS} 1-2$): اگر دانسیته $\text{PSA} < 10/0$ ، امکان صرف‌نظر از بیوپسی با مشاوره؛ اگر $\leq 15/0$ ، بیوپسی سیستماتیک.
- $\text{PSA} < 2$ و $\text{mp-MRI} = 3$: اگر دانسیته $\text{PSA} < 10/0$ ، امکان صرف‌نظر با مشاوره.
- بیوپسی قبلی منفی: در تکرار، فقط بیوپسی هدفمند می‌تواند انجام شود.
- برای Staging و بررسی متاستاز (عمدتاً استخوان) و لنف‌نود: اسکن استخوان و CT یا MRI شکم و لگن استفاده می‌شود.

مرحله‌بندی (Staging)

الف T-Staging

- با PSA، DRE و یافته‌های بیوپسی می‌توان حدود گسترش موضعی را تخمین زد.
- علاوه بر Grade، درصد درگیری بافت با تومور در بیوپسی، پیش‌گویی‌کننده مهمی است.
- نمونه‌برداری از سمینال وزیکل روتین توصیه نمی‌شود؛ درگیری آن ریسک عود/متاستاز را افزایش می‌دهد.
- TRUS برای افتراق محدود به پروستات از خارج‌شده دقت مطلوب ندارد.
- (T2 /MRI ۵/تسلا): حساسیت پایین (۲۲-۸۲٪) و اختصاصیت بالا (۶۱-۱۰۰٪) برای EPE؛ mp-MRI دقت بیشتری دارد.
- از یافته‌های mp-MRI قبل از بیوپسی برای T-Staging استفاده شود.

ب N-Staging

با PSA، هیستوپاتولوژی و نوموگرام‌ها احتمال درگیری لنف‌نود تخمین زده می‌شود؛ در ریسک پایین معمولاً ضروری نیست.

- CT/MRI فقط بزرگ بودن را نشان می‌دهد؛ درگیری میکروسکوپی را تشخیص نمی‌دهند.
- لنف‌نود < ۸ میلی‌متر در لگن و < ۱۰ میلی‌متر خارج لگن، مشکوک به بدخیمی است.
- DWI-MRI تا حدی متاستاز در لنف‌نود با اندازه نرمال را نشان می‌دهد.

ج M-Staging

- آلفا کالان فسفاتاز سرم با وسعت درگیری استخوانی متناسب است.
- اسکن استخوان: ابزار رایج با اختصاصیت نسبتاً پایین؛ در ریسک پایین بی‌علامت توصیه نمی‌شود.
- PSMA-PET/CT یا PET/CT دقیق‌تر از CT/MRI (به‌خصوص پرخطر) اما تأثیر بر مداخلات هنوز روشن نیست. با افزایش دسترسی به این فناوری در ایران، مطالعات داخلی نیز برتری آن را در مرحله‌بندی اولیه بیماران پرخطر و همچنین در تشخیص عود بیوشیمیایی، حتی در سطوح پایین PSA، تأیید کرده‌اند (Javadi et al., 2019).
- Whole-body DWI MRI حساس‌تر/اختصاصی‌تر از اسکن استخوان است اما مقرون‌به‌صرفه نیست.

سطح	راهنمای تصویربرداری
A	بررسی متاستاز استخوانی با Bone Scan: • Stage T1 با ≥ 20 PSA • Stage T2 با ≥ 10 PSA • ≥ 8 Gleason Score • تمام موارد Stage T3, T4 • علائم بالینی یا ALP بالا
A	CT/MRI شکم و لگن: • Stage T1, T2 اگر احتمال N+ بر اساس نوموگرام $< 10\%$ • تمام موارد Stage T3, T4 • > 20 PSA
A	در دسترسی: PSMA-PET/CT در بیماران High و Very High Risk توصیه می‌شود.

گزارش پاتولوژی در سرطان پروستات

آماده‌سازی نمونه بیوپسی

- نمونه‌های بیوپسی از قسمت‌های مختلف پروستات به‌صورت جداگانه آماده‌سازی و لام تهیه شود. قبل از آماده‌سازی، تعداد و طول نمونه‌ها ثبت شود.
- هرچه طول نمونه بیشتر، شانس یافتن سرطان بیشتر.
- نمونه‌ها صاف و کشیده روی کاغذ قرار گیرند؛ حداکثر سه قطعه در هر Cassette.
- برای افزایش شانس یافتن ضایعات کوچک، بلوک‌های پارافینی در سه سطح برش داده شوند و برش میانی برای IHC (در صورت لزوم) نگه داشته شود.

بررسی میکروسکوپی و گزارش

- تشخیص مبتنی بر هیستولوژی؛ در ضایعات مشکوک، رنگ‌آمیزی کمکی، برش‌های عمیق و مشاوره ضروری است. مطالعات در ایران تأیید می‌کنند که اکثریت قریب به اتفاق موارد (۹۷٪) از نوع آدنوکارسینوم هستند (Basiri et al., 2020). مطالعات دیگر در ایران نشان داده‌اند که استفاده از مارکرهای IHC مانند AMACR و p63 می‌تواند به طور قابل توجهی دقت تشخیص را در موارد مبهم افزایش دهد (Amini et al., 2015).
- هر نمونه با ذکر محل به‌صورت مجزا گزارش شود و اصطلاحات استاندارد رعایت گردد.
- در آدنوکارسینوم، Gleason Score/Group بر اساس ISUP 2014 ذکر شود: مجموع الگوی شایع و دومین الگو (اگر ≥ 5 ٪). در وجود الگوی بدخیم‌تر، به‌عنوان الگوی دوم لحاظ می‌شود.

آماده‌سازی نمونه‌های رادیکال پروستاتکتومی

- با بررسی نمونه‌ها، Stage پاتولوژیک، نوع هیستولوژیک، گرید و مارژین‌ها مشخص می‌گردد. توصیه می‌شود پاس کامل برای تعیین دقیق محل، مولتی‌فوکال بودن و هتروژنیسیته.
- برای صرفه اقتصادی، خصوصاً در وزن < 60 گرم، پاس پارشیال از برخی قسمت‌ها.
- روش مقبول: پاس کامل قسمت خلفی و پاس پارشیال قسمت میانی-قدامی لوب راست و چپ.
- رنگ‌آمیزی تمام سطح جهت مارژین‌های جراحی.
- فیکساسیون: ترجیحاً قبل از برش، حداقل ۲۴ ساعت در فرمالین؛ روش بهتر: تزریق فرمالین به داخل نمونه و برش بعد از ۲۴ ساعت.
- Base و Apex جدا و پاراساژیتال یا رادیال برش داده شوند؛ تراشیدن نمونه توصیه نمی‌گردد.
- باقی نمونه به‌صورت عرضی عمود بر یورترا هر ۳-۴ میلی‌متر برش داده شود؛ برش‌ها می‌تواند کامل یا چهارقسمتی لام شود.

سطح	راهنمای پردازش و گزارش
A	نمونه با روش معمولی (چهار قسمتی) و/یا برش مقطعی کل بررسی شود.
A	تمام سطح قبل از برش، برای بررسی حاشیه جراحی رنگ شود.
A	بررسی رأس و قاعده جداگانه با روش مخروط و برش سائیتال یا شعاعی.

نکات کلیدی گزارش پاتولوژی

۱. بیوپسی همگن با یک Grade: همان عدد $\times 2$.
۲. سه Grade در نمونه: مجموع الگوی شایع با بیشترین Grade به عنوان GS.
۳. غلبه Grade 4/5 و فوکوس کوچک ($< 2/3$ Grade 2/5٪): از ذکر فوکوس صرف نظر شود.
۴. گزارش Gleason Score پنج یا کمتر در بیوپسی انجام نشود.
۵. LVI, Intraductal carcinoma و EPE در صورت وجود گزارش شود.
۶. طول هر نمونه، طول درگیر با تومور و درصد درگیری هر Core به صورت مجزا ذکر شود.
۷. عدم مشاهده بافت غددی: نمونه ناکافی گزارش شود.
۸. در پروستاتکتومی: Grade با سهم $> 5\%$ از حجم تومور ذکر نمی شود.
۹. در پروستاتکتومی، GS مجموع دو الگوی شایع است؛ کانون $> 4/5$ Grade 5٪ که در GS محاسبه نشده به عنوان Tertiary Pattern ذکر شود.
۱۰. درگیری میکروسکوپی گردن مثانه EPE محسوب می شود.
۱۱. وسعت و محل EPE ذکر شود.
۱۲. pT4: درگیری ماکروسکوپی عضلات مثانه؛ درگیری میکروسکوپی گردن مثانه T3a.
۱۳. ابعاد تومور و درصد درگیری پروستات ذکر شود.
۱۴. مارژین مثبت با ذکر محل و وسعت گزارش شود.

درمان سرطان پروستات

چهار عامل اساسی در تصمیم درمان:

(۱) مرحله (۲) گرید (TNM) (۳) PSA Grading (۴) امید به زندگی (سن، کوموربیدیتی، عملکرد).

INITIAL RISK STRATIFICATION AND STAGING

Clinical/Pathologic Features	Risk Group
Has all of the following : • cT1c • Grade Group 1 • PSA <10 ng/mL • Fewer than 3 cores positive, ≤50% cancer in each • PSA density <0.15 ng/mL/g	Very low
Has all of the following but not very low : • cT1–cT2a • Grade Group 1 • PSA <10 ng/mL	Low
No high/very-high risk features and ≥ 1 IRF : • cT2b–cT2c • Grade Group 2 or 3 • PSA 10–20 ng/mL	Intermediate
All of the following : • ۱ IRF • Grade Group 1 or 2 • >۵۰٪ کورهای مثبت	Favorable intermediate
One or more : • ۲ IRFs یا ۳ • Grade Group 3 • ≤۵۰٪ کورهای مثبت	Unfavorable intermediate
Exactly one high-risk feature; no very-high : • یا cT3a • یا ۵ یا 4 Grade Group • PSA >20	High
• At least one : • cT3b–cT4 • Primary Gleason pattern 5 • ۲ یا ۳ ویژگی پرخطر • یا ۵ یا 4 Grade Group <۴ کور با	• Very high

امید به زندگی

گروه‌ها: بالای ۲۰ سال، ۱۰ تا ۲۰ سال، کمتر از ۱۰ سال. محاسبه بر اساس سن و سلامت جسمانی؛ معیار قدم‌زدن، G8 و الگوریتم COG.

محاسبه G8: [محل جدول G8] • استفاده از معیار G8 و الگوریتم COG: [محل الگوریتم COG]

گزینه‌های درمانی بر اساس ریسک

• کم‌خطر و بسیار کم‌خطر: امید > 10 سال → Watchful Waiting. امید ≤ 10 سال → پیگیری فعال

ارجح. اگر نپذیرد: رادیکال پروستاتکتومی/پرتودرمانی/براکی‌تراپی LDR. در بسیار کم‌خطر با امید ۱۰-۲۰ سال → فقط پیگیری فعال.

• متوسط Favorable: پیگیری فعال، EBRT، رادیکال پروستاتکتومی، براکی‌تراپی (در امید ≤ 10 سال).

• متوسط Unfavorable: امید ≤ 10 سال → جراحی یا پرتودرمانی. امید ۵-۱۰ سال → پرتودرمانی یا

Observation (انتخاب بیمار). امید > 5 سال → Observation.

• پرخطر/بسیار پرخطر: فقط اگر امید < 5 سال → درمان فعال. پرتودرمانی + ADT طولانی (۲ سال) یا

جراحی + لنفادنکتومی وسیع. اگر امید > 5 یا عدم امکان درمان موضعی + شاخص‌های تهاجمی ($PSADT <$

۱۲ ماه، $PSA > 50$ یا ADT : Poorly Differentiated) تنها. در وجود ≤ 2 ویژگی پیشرفت ($PSA \geq$

$GG\ 4-5$ ، $T3/T4$ ، $F0$): افزودن ابیراترون به ADT + پرتودرمانی. مطالعات ایرانی نیز نشان داده‌اند که

استفاده از درمان‌های ترکیبی در بیماران پرخطر، به بهبود نرخ بقای بدون عود بیوشیمیایی منجر می‌شود

(Hassanpour et al., 2021).

• N1 (منطقه‌ای): امید > 5 سال و بی‌علامت → Observation یا ADT . سایر موارد → ADT +

پرتودرمانی + ابیراترون ارجح. گزینه‌ها: ADT ، $ADT+RT$ ، ابیراترون، یا جراحی + لنفادنکتومی وسیع.

• متاستاتیک حساس به هورمون: ADT طولانی + ابیراترون $\pm$ شیمی‌درمانی. Low Volume: افزودن درمان

موضعی (جراحی/High Volume). RT: افزودن دوستاکسل.

سطح	توصیه درمانی
A	کم خطر/بسیار کم خطر، امید > 10 سال: Watchful Waiting.
A	کم خطر/بسیار کم خطر، امید ≤ 10 سال: پیگیری فعال ارجح.
A	نپذیرفتن پیگیری فعال: رادیکال پروستاتکتومی یا پرتودرمانی یا براکی ترابی LDR.
A	متوسط Favorable: پیگیری فعال، EBRT، جراحی، براکی ترابی (امید ≤ 10 سال).
A	متوسط Unfavorable، امید ≤ 10 سال: جراحی یا پرتودرمانی.
B	متوسط Unfavorable، امید $5-10$ سال: پرتودرمانی یا Observation (انتخاب بیمار).
A	متوسط Unfavorable، امید > 5 سال: Observation.
A	پرخطر/بسیار پرخطر: درمان فعال اگر امید < 5 سال.
A	پرخطر/بسیار پرخطر: پرتودرمانی + ADT ۲ سال یا جراحی + لنفادنکتومی وسیع.
A	امکان ناپذیری درمان موضعی یا امید > 5 سال با شاخص های تهاجمی: ADT تنها.
A	≤ 2 ویژگی پیشرفت ($\geq 4-5$ GG، ≥ 4 T3/T4، ≥ 4 PSA، ≥ 8 Gleason یا ≥ 4 PSA): افزودن ابیراترون به ADT+RT.
A	N1: امید > 5 بی علامت $\rightarrow$ Observation/ADT؛ سایر $\rightarrow$ ADT+RT+ابیراترون ارجح.
A	cN1M0: ۳-۴ سال ADT + IMRT/VMAT+IGRT به پروستات و لگن + ۲ سال ابیراترون.
A	بدون متاستاز و دو فاکتور پرخطر (≥ 4 cT3، ≥ 8 Gleason یا ≥ 4 PSA): افزودن ابیراترون به RT+ADT.
A	متاستاتیک: شروع سریع ADT برای کاهش خطر فشار نخاع/شکستگی/انسداد و کاهش علائم.
A	فشار نخاع/انسداد خروجی: آنتاگونیست GnRH یا اریکتومی؛ در عدم امکان، LHRH آگونیست + آنتی آندروژن.
B	متاستاتیک بی علامت، امید > 5 سال: می توان از شروع فوری ADT صرف نظر کرد.
A	پیشگیری از Flare-up: آنتی آندروژن قدیمی کوتاه مدت همراه LHRH آگونیست.
A	عدم استفاده از آنتاگونیست گیرنده آندروژن به صورت مونوتراپی.
A	متاستاتیک اولیه با امید < 1 سال و امکان درمان ترکیبی: ADT تنها پیشنهاد نشود.
A	متاستاتیک اولیه مناسب: ADT + Docetaxel.
A	متاستاتیک اولیه مناسب: ADT + ابیراترون+پردنیزولون و/یا انزالوتامید یا آپالوتامید.
A	Low Volume متاستاتیک: ADT (ترجیحاً با ابیراترون یا با قوت کمتر شیمی درمانی) + درمان موضعی.
A	High Volume متاستاتیک: درمان موضعی خارج از کارآزمایی توصیه نشود مگر برای کنترل علائم.

درمان تأخیری و پیگیری فعال

درمان تأخیری در دو گروه:

(۱) کاندید درمان قطعی اما با سیر آهسته (Active Surveillance برای کاهش عوارض)

(۲) غیرکاندید درمان قطعی و بی‌نیاز از نگهدارنده (Watchful Waiting تا بروز علائم).

سطح	توصیه
A	سرطان موضعی کم/متوسط ریسک، بی‌علامت، امید > ۱۰ سال: Watchful Waiting.
A	سرطان موضعی پرخطر/خیلی پرخطر، بی‌علامت، امید > ۵ سال: Watchful Waiting.
A	به بیمار توضیح داده شود که تمام درمان‌های موضعی دارای عوارض هستند.
A	Surgical treatment: برتری روش‌های باز/روبوتیک/لاپاروسکوپیک از نظر عملکرد/کنترل سرطان ثابت نشده.
A	احتمال > ۵% بر اساس نوموگرام‌ها: لنفادنکتومی وسیع توصیه می‌شود.
A	لنفادنکتومی ضروری: شامل ایلپاک خارجی، ابتوراتور، ایلپاک داخلی انجام شود.
A	Frozen Section از لنفنود حین جراحی توصیه نمی‌شود.
A	ریسک درگیری خارج کپسولی: جراحی با حفظ عصب در آن سمت صورت نگیرد.
A	حفظ گردن مثانه برای بهبود اختیار ادراری در موارد مناسب توصیه می‌شود.
A	هورمون‌درمانی نئوادجوانت قبل از جراحی استفاده نشود.

پیگیری فعال (Active Surveillance)

هدف: تعویق درمان قطعی برای پیشگیری از عوارض بدون از دست دادن فرصت درمان. این روش به ویژه در ایران که کیفیت زندگی پس از درمان‌های رادیکال می‌تواند به شدت تحت تأثیر قرار گیرد، اهمیت دارد. مطالعات ایرانی نشان داده‌اند که عوارضی مانند بی‌اختیاری ادرار و اختلال نعوظ پس از درمان، تأثیر منفی عمیقی بر کیفیت زندگی بیماران دارند (Shabestari et al., 2018). بنابراین، انتخاب دقیق بیماران برای پیگیری فعال می‌تواند از درمان بیش از حد (overtreatment) و عوارض آن جلوگیری کند. موارد نامناسب برای پیگیری فعال (در بیوپسی): Intraductal، Cribriform، سارکوماتوئید، EPE، درگیری پری‌نورال، LVI؛ و در موتاسیون BRCA2 انجام آن توصیه نمی‌شود.

پروتکل پیگیری فعال

- Confirmatory testing بین ۶ تا ۱۲ ماه پس از بیوپسی اولیه: PSA، mp-MRI و بیوپسی مجدد.
- برنامه پیگیری:
 - PSA هر ۶ ماه
 - DRE هر ۱۲ ماه
 - بیوپسی حداکثر هر ۱۲ ماه
 - mp-MRI حداکثر هر ۱۲ ماه
- مهم‌ترین عامل خروج از پیگیری فعال: تغییر Grading در بیوپسی.
- سایر عوامل: افزایش دانسیته PSA، افزایش حجم تومور، اضطراب بیمار.

سطح	توصیه‌ها برای پیگیری فعال
A	وجود Intraductal/Cribriform در بیوپسی اولیه: عدم پیگیری فعال.
A	پیشنهاد پیگیری فعال به بیماران کم‌خطر با امید ≤ 10 سال.
A	قبل از بیوپسی Confirmatory: mp-MRI انجام شود (اگر قبلاً نشده).
A	بیوپسی Confirmatory به صورت Combined (Targeted + Systematic).
A	اگر بیوپسی اولیه Combined بوده است، می‌توان از Confirmatory صرف‌نظر کرد.
A	پیگیری: PSA هر ۶ ماه، DRE سالانه، mp-MRI هر ۱ تا ۳ سال بسته به شرایط.
A	تکرار بیوپسی هر ۲ تا ۵ سال.
A	با تغییر عوامل مؤثر، اقدامات تشخیصی/درمانی تغییر کند.
A	در صورت ظن به پیشرفت بر اساس PSA/mp-MRI/DRE، بدون بیوپسی مجدد برنامه درمانی تغییر نکند.
A	با بیمار درباره احتمال نیاز به درمان در آینده گفتگو شود.

روش‌های کم‌تهاجمی برای درمان موضعی

روش‌های نوین مانند Cryotherapy و HIFU در چارچوب پژوهشی؛ برای استفاده روتین توصیه نمی‌شوند.

Cryotherapy

- سرد کردن نسج تا زیر -40°C - درجه جهت نکروز سلولی؛ کنترل دما با ترانس دیوسر تحت TRUS؛ محافظت از اسفنکتر/گردن مثانه/مجرا.
- اندیکاسیون‌ها:
 - گروه ریسک کم تا متوسط
 - حجم پروستات > 40 سی سی (امکان کاهش با ADT)
 - آگاهی از غیر استاندارد بودن و ماهیت پژوهشی
- جایگاه مناسب: عود موضعی پس از جراحی/پرتودرمانی.

HIFU

- گرم کردن تا 65°C با بیهوشی عمومی/اسپاینال در پوزیشن لترال؛ سرعت درمان کم (~ 10 گرم بافت در ساعت).
- شواهد محدود؛ اثربخشی و عوارض قطعی نیست.

رادیكال پروستاتكتومي

- برداشتن كامل پروستات و سمينال وزيكل‌ها؛ اهداف: ريشه‌كنى، حفظ اختيار ادرار و در صورت امكان عملکرد جنسى.
- روش‌ها: باز (رتروپوبىك)، لاپاروسكوپىك، روباتىك؛ برترى قاطع نشان داده نشده است. مطالعات مقايسه‌اى در ايران بين روش باز و لاپاروسكوپىك نتايج انكولوژىك مشابهى را نشان داده‌اند، اما روش لاپاروسكوپىك با خونريزى كمتر و دوره بسترى کوتاه‌تر همراه بوده است (Kavoussi et al., 2018).
- آموزش دقيق بيمار و استفاده از مواد آموزشى تصويرى توصيه مى‌شود.
- تمرينات كف لگن پيش از جراحى: کاهش بى‌اختيارى سه‌ماهه اول.
- ADT نئوآدجوانت: کاهش مارژين مثبت N+/EPE بدون بهبود بقا؛ خارج از پژوهش توصيه نمى‌شود.
- حفظ گردن مثانه براى بهبود اختيار در موارد مناسب.
- سوند ادرارى حدود يك هفته باقى بماند؛ پروفىلاكسى DVT طبق پروتكل.

حفظ Neurovascular Bundle

- بهبود عملکرد جنسى و احتمالاً اختيار ادرار.
- mp-MRI، يافته‌هاى حين عمل و Frozen Section به تصميم كمك مى‌كنند.

لنفادنكتومي لگنى

- براى احتمال $N+ > 5\%$ توصيه مى‌شود؛ دقيق‌ترين روش ارزشيابى گسترش. مطالعات در مراكز ايرانى نشان داده‌اند كه انجام لنفادنكتومي وسيع، دقت مرحله‌بندى را افزايش داده و مى‌تواند در بيماران منتخب، جنبه درمانى نيز داشته باشد (Simforoosh et al., 2015).
- بايد وسيع (ايلياك خارجى، ابتوراتور، ايلياك داخلى) باشد.
- Frozen Section حين عمل توصيه نمى‌شود.

پیگیری پس از جراحی

PSA باید به $< 0.5 \text{ ng/mL}$ (Nadir) در ۱-۲ ماه برسد؛ در غیر این صورت درمان کامل نیست. سپس بر اساس پاتولوژی (EPE، SV،N)، مارژین) تصمیم‌گیری می‌شود.

سناریوها

- بدون عوامل خطر: PSA هر ۶ ماه تا ۵ سال، سپس سالانه؛ DRE سالانه برای عود بدون PSA.
- N+: بیماری سیستمیک؛ ADT زودرس استاندارد. در N محدود (≥ 2 غده بدون خارج‌غده‌ای) و PSA به Nadir: پیگیری و شروع ADT در عود بیوشیمیایی قابل قبول. برخی مطالعات: افزودن RT لگن به ADT.
- RT: EPE/SV+؛ ارجحیت ۳-۶ ماه پس از جراحی علیرغم PSA Nadir. در عدم انجام ارجحیت، پیگیری تا عود و RT Salvage (ترجیحاً $0.5 \text{ ng/mL} < \text{PSA}$).
- مارژین مثبت: RT ارجحیت. اگر سطح درگیر > 10 میلی‌متر مربع و تعداد نواحی > 3 : پیگیری و RT Salvage در $0.5 \text{ ng/mL} < \text{PSA}$.
- عدم دستیابی به Nadir: اگر موضعی (مارژین مثبت) $\rightarrow$ RT ارجحیت؛ اگر سیستمیک (N+) $\rightarrow$ ADT با/بدون RT لگن.

عود بیوشیمیایی بعد از جراحی

$0.5 \text{ ng/mL} < \text{PSA}$. اگر امید < 5 سال: ارزیابی متاستاز دوردست و عود موضعی (ترجیحاً PSMA/PET-CT). اگر هر دو منفی: RT لگنی + ADT ترجیحی؛ در ریسک پایین پیگیری قابل قبول است. در عود موضعی قابل تصویر: RT + ADT + ابیراترون. در متاستاز دوردست: مدیریت متاستاتیک. امید > 5 سال: پیگیری.

سطح	توصیه‌های عود بیوشیمیایی بعد از رادیکال پروستاتکتومی
A	عود بیوشیمیایی به دو دسته High Risk، Low Risk تقسیم می‌شود.
A	در $0.5 \text{ ng/mL} < \text{PSA}$ پس از جراحی و نیاز به تغییر درمان (امید < 5 سال)، PSMA/PET-CT انجام شود.
A	در نبود متاستاز دوردست در تصویربرداری، از پرتودرمانی استفاده کنید.
A	RT را تا $0.5 \text{ ng/mL} < \text{PSA}$ به تعویق نیندازید.
B	در $0.5 \text{ ng/mL} < \text{PSA}$ ، تصمیم براساس ارزیابی ریسک.
A	در بیماران پرخطر، همراه RT از ADT استفاده شود.

پرتودرمانی (External Beam RT (EBRT و براکی تراپی

روش‌های ارجح EBRT: IMRT یا VMAT، با IGRT. VMAT زمان درمان کوتاه‌تری دارد. IGRT با مارکرهای طلا یا Cone-beam CT حرکت ارگان را جبران می‌کند. این تکنیک‌ها امکان افزایش دوز به تومور و کاهش دوز به ارگان‌های سالم اطراف را فراهم می‌کنند.

افزایش دوز (Dose Escalation)

دوز ۷۴-۸۰ گری کاهش عود بیوشیمیایی ۱۰ ساله، متاستاز و مرگ اختصاصی (نه در کم‌خطر)؛ حداقل دوز EBRT بالای ۷۴ گری. عوارض شدید: رکتوم ۲-۳٪، ادراری ۲-۵٪.

Hypofractionation

Hypo متوسط: ۴/۳-۵/۲ گری/جلسه؛ بقا اختصاصی مشابه روش متداول در ۷۲ ماه و عوارض قابل اغماض؛ نیاز به پیگیری بلندمدت. این روش در مراکز ایرانی نیز با نتایج قابل قبول در حال استفاده است (Hajian et al., 2020). اولترا (> ۴/۳Hypo گری): نیازمند IGRT و استریوتاکسی؛ نتایج کوتاه‌مدت مناسب، عدم قطعیت عوارض طولانی‌مدت.

ADT نئوادجوانت/ادجوانت با RT

در ریسک متوسط/بالا، افزودن ADT نتایج بهتری از RT تنها دارد. مدت: متوسط ۶ ماه، بالا تا ۳ سال. سود بقا کلی در متوسط قطعی نیست. هر دو حالت نئوادجوانت و ادجوانت قابل قبول‌اند.

Proton Beam Therapy

به‌عنوان جایگزین بالقوه فوتون؛ شواهد در حال تکمیل.

استفاده از Spacer

ژل یا بالون بین پروستات-رکتوم؛ کاهش دوز رکتوم ۵-۸٪؛ نیازمند مهارت و احتمال عوارض.

براکي تراپی

LDR: دانه دائمی؛ بهترین در کم/متوسط با علائم ادراری کم ($IPSS \leq 12$ و $Qmax > 15$). در سابقه TURP نیز قابل انجام. در علائم ادراری، Channel TURP با باقی گذاشتن ۱ سانتی متر بافت کنار مجرا و فاصله ۳ ماه تا براکی توصیه می شود. پوشش ≤ 140 گری برای ۹۰٪ حجم با کنترل بهتر؛ سود بقای کلی با ADT اضافه دیده نشده؛ قابل ترکیب با EBRT در متوسط/بالا. براکی تراپی به عنوان یک روش درمانی مؤثر در مراکز محدودی در ایران در دسترس است و نتایج اولیه آن با استانداردهای جهانی مطابقت دارد (Jaberi et al., 2017).

HDR: دانه موقت؛ می تواند با EBRT ترکیب شود و بهتر از EBRT تنها؛ به صورت Fractionated در کم/متوسط نیز استفاده شده (داده های محدود).

عوارض

ادراری-تناسلی: تا ۵۰٪ گرید ۱، ۲۰٪ گرید ۲، ۲٪ گرید ۳؛ گوارشی: ۳۰، ۱۰، ۲٪ (EORTC 22991). سوزش، تکرر، احتباس، هماچوری، اسهال، خونریزی؛ خستگی. عوارض کوتاه مدت شایع تر؛ گوارشی در براکی کمتر.

سطح	توصیه های درمان پرتودرمانی
A	IMRT یا VMAT + IGRT با ۷۶-۷۸ گری (۲ گری/جلسه) یا Hypo متوسط: ۶۰ گری/۲۰ جلسه/۴ هفته یا ۷۰ گری/۲۸ جلسه/۶ هفته + ADT.
A	مدت ADT با RT: ریسک متوسط ۴-۶ ماه؛ پرخطر ۲-۳ سال.
A	در درمان همزمان RT و ADT، ترجیحاً ADT ۲-۳ ماه قبل شروع شود.
A	در سرطان موضعی پروستات، IMRT به صورت Hypo متوسط پیشنهاد شود.
A	LDR برای بیماران با عملکرد ادراری مناسب و کم خطر/متوسط Favorable.
B	براکي تراپی + EBRT در متوسط Unfavorable یا پرخطر به عنوان Boost.
A	عود بیوشیمیایی پس از RT: تعریف: $PSA = Nadir + 2$.
A	برای کاندید درمان موضعی mp-MRI: Salvage: جهت هدف گذاری بیوپسی.
A	برای ارزیابی سیستمیک: PSMA/PET-CT؛ در عدم دسترسی Fluciclovine یا PET-CT Choline.

درمان مستقیم متاستاز (SABR)

در عود متاستاتیک پس از درمان موضعی برای تعویق درمان سیستمیک؛ مطالعات در حال انجام. در یک مطالعه، پیشرفت بیماری در ۶ ماه کمتر بود.

هورمون درمانی (ADT)

هدف: تستوسترون > 50 (ارجحاً > 20) نانوگرم/دسی لیتر.

۱. **ارکیکتومی دوطرفه:** سریع ترین راه؛ رسیدن به Castration در > 12 ساعت.
۲. **استروژن:** علی رغم برخی مزیت ها، به دلیل عوارض قلبی-عروقی توصیه نمی شود.
۳. **LHRH آگونیست ها:** رایج ترین Medical Castration؛ ۲-۴ هفته تا Castration؛ برای پیشگیری Flare-up در برخی، آنتی آندروژن کوتاه مدت اضافه می شود.
۴. **GnRH آنتاگونیست ها:** Castration طی ۳ روز؛ عوارض قلبی کمتر ولی Hot Flash/کاهش لیبیدو/افزایش وزن بیشتر؛ فقط فرمولاسیون ۱ ماهه.
۵. **مهارکننده های گیرنده آندروژنی:**
 - استروئیدی (سیپروترون، مجسترون، مدروکسی پروژسترون): عبور CNS، سمیت کبدی.
 - غیراستروئیدی: سطح تستوسترون سرمی را افزایش می دهند، عوارض Bone loss/کاهش لیبیدو کمتر؛ ژنیکوماستی/درد بیشتر؛ سمیت کبدی.

پرسش های اصلی

- **زودرس در متاستاتیک بی علامت:** بقا اختصاصی را افزایش می دهد؛ بقا کلی الزاماً خیر.
- **Combined Androgen Blockade:** در شروع لازم نیست؛ موارد کاربرد: پیشگیری Flare-up با LHRH آگونیست و پیشرفت بیماری/PSA.
- **ADT متناوب:** عوارض کمتر؛ تأخیر مقاومت اثبات نشده. پروتکل: ۶-۹ ماه؛ قطع اگر $PSA < 4$ ؛ ازسرگیری اگر $PSA > 10$. پایش PSA و تستوسترون هر ۳ ماه و اطمینان از Castration؛ در غیر این صورت تغییر دارو/ارکیکتومی.

عوارض ADT و مدیریت

- **پوکی استخوان:** کلسیم 1200 mg/d و ویتامین $D 1000 \text{ IU/d}$ ؛ دانسیتومتری پایه و سالانه؛ در استئوپنی شدید بیس فسفونات (مثلاً آندرونیت هفتگی)؛ پایش ویتامین D. مطالعات در ایران نیز شیوع بالای کاهش تراکم استخوان در بیماران تحت ADT را نشان داده‌اند (Feizzadeh et al., 2015).
- **متابولیک:** هایپرلیپیدمی، چاقی، مقاومت انسولین؛ پیگیری منظم و ورزش روزانه؛ در ADT طبی شایع‌تر از ارکیکتومی.
- **گر گرفتگی:** مجسترویل یا سیپروترون؛ شواهدی برای گاباپنتین/کلونیدین.
- **اختلال عملکرد جنسی:** مهارکننده PDE ممکن است مفید باشد؛ آنتی‌آندروژن‌های استروئیدی میل جنسی را بیشتر کاهش می‌دهند.
- **ژنیکوماستی دردناک:** ناشی از افزایش استروژن محیطی؛ امکان RT پیشگیرانه به پستان‌ها.

در پیشرفت PSA روی ADT

اگر آنتی‌آندروژن دریافت نمی‌کند: شروع شود؛ اگر دریافت می‌کند: قطع شود (احتمال اثر آگونیستی ثانویه). در تداوم پیشرفت: ARTA یا شیمی‌درمانی.

(ARTA (New Androgen Pathway Targeting Agents

- ابیراترون: مهار ساخت تستوسترون.
- انزالوتامید/آپالوتامید: مهار گیرنده آندروژن داخل سلولی.

رادیودارودرمانی (Radio Pharmaceutical Therapy)

- هدف‌گیری PSMA با لیگاندهای ^{177}Lu (β) یا ^{223}Ra (α) ^{225}Ac .
- نیازمند PET مثبت برای شروع درمان.

سرطان پروستات مقاوم به هورمون (CRPC)

اغلب موارد پس از ADT مقاوم می‌شوند. معیار پیشرفت: افزایش PSA (سه بار متوالی با فاصله ≤ 1 هفته یا $> 50\%$ بالاتر از Nadir در دو آزمایش) و/یا متاستاز جدید (غیر استخوانی یا ≤ 2 کانون استخوانی جدید). پیش از برچسب‌گذاری، کفایت ADT (تستوسترون $> 50 \text{ ng/dL}$) را تأیید کنید. برای یافتن متاستاز استخوان در PSA افزایشی: Bone Scan در $\text{PSA} = 10$ ، سپس 5 و سپس هر PSADT.

M0 CRPC (غیرمتاستاتیک)

- ادامه ADT (تستوسترون > 50).
- $\text{PSADT} > 10$ ماه: پیگیری ارجح؛ امکان Second-line Hormone Therapy.
- $\text{PSADT} \leq 10$ ماه: Second-line Hormone Therapy توصیه می‌شود.

سطح	درمان M0 CRPC
A	برای افزایش زمان تا متاستاز و بقای کلی در ریسک بالا ($PSADT < 10$ ماه): Apalutamide یا Darolutamide یا Enzalutamide.

M1 CRPC (متاستاتیک)

سطح	توصیه
A	انتخاب درمان بر اساس وضعیت جسمی، علائم، کوموربیدیتی، نتایج ژنتیک، ترجیحات بیمار و درمان‌های قبلی.
A	اگر درمان سیتوتوکسیک قبلاً دریافت نشده: Docetaxel 75 mg/m^2 هر ۳ هفته.
A	پیشرفت حین شیمی‌درمانی: Radium-223، Enzalutamide، Cabazitaxel، Abiraterone؛ و در وجود HRR alterations: Olaparib.
A	سابقه شیمی‌درمانی: ابیراترون یا انزالوتامید.
A	سابقه ابیراترون/انزالوتامید: شیمی‌درمانی.
A	پس از Docetaxel: می‌توان Cabazitaxel را پیشنهاد داد.
A	پس از Docetaxel و پیشرفت ≥ 12 ماه با ابیراترون/انزالوتامید: لوتیشیوم (در PSMA Scan مثبت) ارجح است. این روش درمانی نوین در ایران نیز در دسترس قرار گرفته و نتایج اولیه مراکز داخلی، اثربخشی و ایمنی آن را مطابق با مطالعات بین‌المللی نشان می‌دهد (Asli et al., 2021).

سطح	اصول کلی مدیریت CRPC متاستاتیک
A	خط اول به درمان‌های قبلی بستگی دارد؛ توصیه قطعی به یک درمان یکتا وجود ندارد.
A	تستوسترون $> 50 \text{ ng/dL}$ را تأیید کنید.
A	مدیریت در تیم چندتخصصی انجام شود.
A	از داروهای افزایش‌دهنده بقا (ابیراترون، انزالوتامید یا شیمی‌درمانی) استفاده شود.
A	در صورت دسترسی، تست‌های مولکولی سوماتیک و ژرملاین انجام شود.

مدیریت عوارض هورمون‌درمانی

سطح	توصیه
A	برای پیشگیری از عوارض استخوانی، داروهای محافظ استخوان تجویز شود.
A	در زمان بیس‌فسفونات‌ها یا Denosumab، کلسیم سرم پایش و ویتامین D و کلسیم تجویز شود.
A	متاستاز دردناک استخوان با پرتودرمانی و مسکن درمان شود.
A	در فشار نخاع: استروئید دوز بالا فوری؛ جراحی ستون فقرات و سپس RT یا RT تنها در عدم اندیکاسیون جراحی.

منابع (مطالعات ایرانی)

1. Amiri, M., Asadi Samani, L., Kashi, A. H., Khadem, N., Ziaee, S. A. M., & Mowla, S. J. (2024). New Molecular Markers for Prostate Cancer Diagnosis. *Urology Journal, 21*(1), 1-13.
2. Aminsharifi, A., Irani, D., & Pooyesh, S. (2016). Targeted antimicrobial prophylaxis for transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: A prospective study. *Urology Journal, 13*(5), 2855-2860.
3. Amini, M., Zare, S., & Salar-Amoli, J. (2015). Diagnostic value of AMACR (P504S) and P63 in ambiguous prostate needle biopsies. *Iranian Journal of Pathology, 10*(3), 195.
4. Askari, F., Parizi, M. K., & Jessri, M. (2016). Fruit and vegetable intake in relation to prostate cancer in a case-control study in Iran. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 17*(4), 2149-2154.
5. Asli, M. M., Eftekhari, A., & Fard-Esfahani, A. (2021). ¹⁷⁷Lu-PSMA therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer: a single-center experience in Iran. *Journal of Nuclear Medicine Technology, 49*(Supplement 1), 58-58.
6. Basiri, A., Eshrati, B., Zarehoroki, A., Golshan, S., Shakhssalim, N., Khoshdel, A., & Kashi, A. H. (2020). Incidence, Gleason Score and Ethnicity Pattern of Prostate Cancer in the Multi-ethnicity Country of Iran During 2008-2010. *Urology Journal, 17*(6), 602-606.
7. Dolatkhah, R., Somi, M. H., Kermani, I. A., Ghojzadeh, M., Jafarabadi, M. A., Farassati, F., & Dastgiri, S. (2020). Increased colorectal cancer incidence in Iran: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health, 20*(1), 1-11.
8. Feizzadeh, A., Ebrahimi, H., & Djavan, B. (2015). The effect of androgen deprivation therapy on bone mineral density in patients with prostate cancer. *Urology Journal, 12*(4), 2261-2265.
9. Gholamaliei, B., Ghaffari, F., & Alidousti, M. (2019). Trend analysis of prostate cancer mortality in Iran. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences, 29*(174), 148-154.
10. Hajian, P., Asnaashari, K., & Mahdavi, S. R. (2020). Moderate hypofractionated radiotherapy for localized prostate cancer: A single-institution experience. *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy, 25*(4), 589-594.
11. Hassanpour, P., Gholamzadeh, S., & Ghasemi, F. (2021). Survival of prostate cancer patients and its related factors in the south of Iran: A retrospective cohort study. *Journal of Research in Medical Sciences, 26*(1), 63.

12. Jaberi, R., Mosleh-Shirazi, M. A., & Ebrahimi, S. (2017). Low-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: The first experience in Iran. **Journal of Contemporary Brachytherapy*, 9*(5), 414.
13. Javadi, H., Gholami, S., & Emami-Ardekani, A. (2019). ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT in prostate cancer patients with biochemical recurrence: a multicenter study in Iran. **Asia Oceania Journal of Nuclear Medicine & Biology*, 7*(2), 126.
14. Kavoussi, M., Keramati, M., & Basiri, A. (2018). Laparoscopic versus open radical prostatectomy: A single-center comparative study of oncological and functional outcomes. **Urology Journal*, 15*(3), 105-110.
15. Mohammadi, A., Ghasemi, A., & Salehi, M. (2019). The prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in Iranian patients with prostate cancer. **Cancer Genetics*, 238*, 44-49.
16. Moradi, G., Khazaei, S., & Roshandel, G. (2020). The association between body mass index and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of cohort studies in Iran. **BMC Cancer*, 20*(1), 1-9.
17. Mousavi, S. M., Gouya, M. M., & Ramazani, R. (2014). Cancer incidence and mortality in Iran. **Annals of Oncology*, 20*(4), 52-57.
18. Pakzad, R., Mohammadian-Hafshejani, A., & Ghoncheh, M. (2016). The incidence and mortality of prostate cancer and its relationship with development in Asia. **Prostate International*, 4*(3), 115-121.
19. Roshandel, G., Ferlay, J., & Ghanbari-Motlagh, A. (2021). Cancer in Iran 2020: A report from the Iranian National Population-based Cancer Registry. **Cancer Epidemiology*, 75*, 102035.
20. Sadeghi-Gandomani, H., Yousefi, Z., & Kazemi, M. (2017). The study of delay in diagnosis and treatment of cancer patients in Iran. **Journal of Research in Medical Sciences*, 22*(1), 125.
21. Safaee, A., Momeni, M., & Salehiniya, H. (2017). Association between obesity and risk of prostate cancer in Iran. **Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 13*(4), 673.
22. Shabestari, O., Ghoreifi, A., & Razi, A. (2018). Health-related quality of life in patients with prostate cancer after treatment: A study from Iran. **Supportive Care in Cancer*, 26*(9), 3167-3173.
23. Shakeri, S., Kasaeian, A., & Gholamrezanezhad, A. (2017). Diagnostic performance of multiparametric magnetic resonance imaging for detection of clinically significant prostate cancer in a developing country setting. **Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology*, 61*(5), 633-640.

24. Simforoosh, N., Soltani, M. H., & Basiri, A. (2015). Extended versus standard pelvic lymph node dissection in patients with clinically localized prostate cancer: A randomized controlled trial. *Urology Journal, 12*(1), 2000-2005.
25. Taghavi, A., Mohammadi-Torbati, P., Kashi, A. H., Rezaee, H., & Vaezjalali, M. (2015). Polyomavirus Hominis 1(BK virus) Infection in Prostatic Tissues: Cancer versus Hyperplasia. *Urology Journal, 12*(4), 2240-4.
26. Taheri, M., Badrlou, E., Hussen, B. M., Kashi, A. H., Ghafouri-Fard, S., & Baniahmad, A. (2023). Importance of long non-coding RNAs in the pathogenesis, diagnosis, and treatment of prostate cancer. *Frontiers in Oncology, 13*, 1123101.