

	موضوع سخنرانی: سرطان پروستات
	محل سخنرانی: بیمارستان مدرس
	سخنران: دکتر میثم قاندي
	مدت زمان تدریس: یک ساعت
خلاصه برداری دانشجو	۱. اهداف آموزشی
	<ol style="list-style-type: none">1) شیوع و اپیدمیولوژی کانسر پروستات را بدانید2) مردان در چه سنی نیاز به غربالگری پروستات دارند و هدف از غربالگری پروستات چیست؟3) ریسک فاکتورهای کانسر پروستات را یاد بگیرید4) در چه مواقعی تست psa درخواست دهیم؟ محدوده نرمال تست psa را یاد بگیرید5) آیا تست psa برای سرطان پروستات اختصاصی است؟6) تست psa در چه بیماریهایی افزایش پیدا می کند؟7) موارد مورد نیاز برای تشخیص و مرحله بندی سرطان پروستات را یاد بگیرید8) نکات مربوط به معاینه رکتال و تکنیک انجام آن یاد بگیرید9) اندیکاسیون های بیوپسی پروستات و عوارض مرتبط با آن را یاد بگیرید10) در آمادگی بیمار برای انجام بیوپسی پروستات چه نکاتی مهم است؟11) انواع درمان سرطان پروستات را بشناسید
	۲. محتوای آموزشی
	اپیدمیولوژی کانسر پروستات <p>کانسر پروستات شایعترین بدخیمی با منشأ غیر از پوست در مردان در سراسر جهان است. ریسک ابتلای یک مرد آمریکایی به سرطان پروستات در طول عمرش حدود ۹٪/۱۲ است و حدود ۵/۲ درصد افراد مبتلا به سرطان پروستات در نهایت فوت می کنند. همچنین میزان بروز سرطان پروستات در ایران براساس آخرین مطالعه حدود ۳۴ در هر ۱۰۰ هزار نفر است.</p> <p>سه عامل خطر اصلی کانسر پروستات سن، نژاد و وراثت هستند. ثابت شده تفاوت های بین نژادهای مختلف در زمینه سرطان پروستات بیشتر از اینکه صرفاً به ساختار ژنتیکی آنها بستگی داشته باشد به محیط اطراف، رژیم غذایی، سبک زندگی و آگاهی و نگرش افراد به وضع سلامتی بستگی دارد. حدود ۱۰٪ از موارد کانسر پروستات وراثتی هستند که از لحاظ تعریف به مواردی گفته میشود که در یک خانواده سه مورد یا بیشتر مبتلا به کانسر پروستات دیده شود و یا دو مورد یا بیشتر کانسر پروستات در سن زیر ۵۵ سال اتفاق بیافتد کانسرهای پروستات وراثتی به طور متوسط ۶ تا ۷ سال زودتر اتفاق می افتند. فرم کلینیکی کانسر پروستات در آسیای شرقی به مراتب کم تر از ایالات متحده است عوامل محیطی میتواند سبب پیشرفت کانسر پروستات به فرم کلینیکی شود ولیکن تاکنون اثر پیشگیری کننده ی هیچگونه دستکاری در رژیم غذایی از قبیل کاهش چربی ها و یا افزایش فیبر و سبزیها و یا استفاده از مکملها (نظیر سلنیوم، ویتامین و یا لیکوپن به اثبات نرسیده است.</p> <p>Germline Mutation در پروسه های ترمیم DNA در انواع غیر وراثتی سرطان پروستات مشاهده شده است به عنوان مثال موتاسیون BRCA2 سرطان پستان نوع (۲) با بروز بیشتر سن بروز پایینتر و موارد Aggressive تر بیماری همراه است. آندروژنها در ایجاد تکامل و تداوم سرطان پروستات نقش ثابت شده ای دارند. در صورت فقدان آنزیم a-Reductase و یا در صورت عدم فعالیت آن و یا فقدان تستوسترون سرطان پروستات ایجاد نمیشود.</p>

تشخیص کانسر پروستات

روش قطعی تشخیص کانسر پروستات داشتن نمونه پاتولوژی مثبت از نظر کانسر است. در برخی افراد به دلیل علائم بالینی (یافته های ناشی از معاینات بالینی) معاینه رکتال مشکوک و یا یافته های آزمایشگاهی غیر طبیعی سطح سرمی بالای PSA به وجود کانسر پروستات مشکوک میشود و برای اثبات آن از نمونه برداری پروستات کمک میگیرید نکته مهم و قابل توجه این است که آیا اگر در فرد بدون علامتی به دنبال کانسر پروستات بگردید و بیماری را در مراحل اولیه پیدا کنید، برای فرد مفید بوده یا خیر؟ به این اقدام، تشخیص زودرس کانسر پروستات (Early detection) گفته میشود که در سطح وسیع تر و در یک جامعه این سوال مطرح میشود که اگر براساس یک هدف گذاری، ملی تمام افراد جامعه را جهت احتمال کانسر پروستات بررسی کنید مثلاً برای همه افراد بالای سن خاصی سطح سرمی PSA چک شوند به لحاظ بهداشتی و اقتصادی کار مقرون به صرفه ای انجام داده اید؟ به این کار غربالگری (Screening) گفته می شود.

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 در افراد دارای سابقه خانوادگی و ۵۰ سال در جمعیت عادی توصیه میشود. اگر سطح PSA در این سن بالای ۱ باشد باید به صورت سالانه یا هر دو سال پیگیری شود و در صورتی که زیر ۱ باشد چک مجدد PSA در سن بالای ۵۰ سال انجام میگردد.

دو شرط اصلی برای اقدام به تشخیص زودرس کانسر پروستات در یک فرد عبارت اند از: داشتن امید به زندگی بیشتر از ۱۰ سال و دادن اطلاعات کافی در خصوص سیر بالینی معمول کانسر پروستات و نیز عوارض درمان آن 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 شود تجویز آنتی بیوتیک در افراد بدون علامت توصیه نمیشود.

معاینه رکتال

۵۰٪ ضایعات مشکوک در معاینه رکتال بدخیم هستند. در تمام مردان با معاینه رکتال مشکوک صرف نظر از سطح PSA انجام بیوپسی توصیه میشود. زیر ۸-۲۵ سرطانهای پروستات PSA طبیعی دارند با معاینه رکتال به تنهایی ۴۵-۲۵ سرطانهای پروستات قابل کشف نیستند از طرفی سرطانهای کشف شده با معاینه رکتال معمولاً مرحله پاتولوژیک بالا دارند ولی انجام معاینه رکتال حتی در دست افراد با تجربه و ماهر قدرت تکرار پذیری کمی دارد.

PSA

PSA، یک سرین پروتئاز بوده و از سلولهای اپیتلیال پروستات ترشح و باعث مایع شدن لخته منی میشود ترشح آن وابسته به اندروژن بوده و داخل مایع منی و سرم موجود است

نیمه عمر PSA متصل به پروتئین ۲-۳ روز و PSA آزاد ۲-۳ ساعت است. دفع PSA متصل و متابولیسم آن با کبد و دفع PSA آزاد با کلیه است ترشح PSA وابسته به اندروژن بوده و با بلوغ شروع و با قطع اندروژن متوقف میشود. در غیاب سرطان پروستات PSA براساس سن نژاد و حجم پروستات متفاوت بوده ولی PSA expression در غدد طبیعی پروستات و غدد بدخیم پروستات مشابه بوده و افزایش PSA سرم، ناشی از به هم خوردن ساختار غده بوده چراکه لایه بازال در جلوگیری از ورود PSA به جریان خون نقش دارد.

افزایش ترشح PSA اختصاصی سرطان نیست و حجم پروستات، سن و نژاد مقدار آن را تغییر میدهد هرگونه دستکاری پروستات و درمانهای تهاجمی پروستاتیت بیوپسی، رتانسیون ماساژ، پروستات بزرگی خوش خیم پروستات و سرطان، مقدار PSA را بالا می برد، بیوپسی PSA را تا ۴ هفته بالا میبرد تغییر PSA با معاینه رکتال قابل توجه نبوده و مقدار افزایش زیاد نیست و منجر به اشکال تشخیص نمیشود.

PSA به عنوان تست واحد، مفیدترین تست موجود برای کشف سرطان پروستات است استفاده از PSA منجر به کشف سرطانهای پروستات در مراحل اولیه نسبت به معاینه رکتال شده است. خطر سرطان با میزان سرمی PSA ارتباط دارد. ۲۵ سرطان های پروستات PSA طبیعی دارند لذا ترکیب PSA و معاینه رکتال برای کشف سرطان از هر کدام به تنهایی بهتر است در صورت طبیعی بودن PSA و غیر عادی بودن معاینه، رکتال بیوپسی لازم است.

در حال حاضر مقدار طبیعی PSA کمتر از ۴ng/ml برای افراد بالای ۶۰-۶۵ سال در نظر گرفته میشود ولی این مقدار محل اختلاف بوده و برای افراد جوان تر از ۶۵-۶۰ سال برای کشف ۹۵ سرطانها این میزان کمتر از ۲/5 ng/ml است و نیز در نژادهای مختلف مقدار PSA تفاوت دارد.

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 میشود. فیناستراید با دوز یک میلی گرم روزانه و یا مصرف داروهای گیاهی برای BPH نظیر Saw Palmetto هم ممکن است PSA را کاهش دهند مصرف فیناستراید با دوز ۵ میلی گرم روزانه برای مدت ۶ ماه PSA را نصف می کند. البته باید در نظر داشت که این میزان کاهش قطعی و دقیق نیست و در مطالعات کاهش بیشتر و یا کمتر گزارش شده است.

اندیکاسیون انجام بیوپسی

1. تشخیص موارد مشکوک علامت دار کانسر پروستات به عنوان مثال متاستاز استخوانی، تحت فشار قرار گرفتن نخاع

2. ندول پروستات یا غیر قرینگی قابل توجه پروستات صرفنظر از سطح PSA (DRE غیرطبیعی)

3. PSA بالای 4 صرفنظر از سن

آمادگی بیمار

به طور معمول تستهای خونی قبل از بیوپسی لازم نیست اما در بیمارانی که آنتی کوآگولانت مصرف میکنند وارفارین باید قطع شود تا INR به کمتر از ۵/۱ برسد و PT بیشتر از ۳ ثانیه طولانی تر از کنترل نباشد. شمارش پلاکت به طور معمول نیاز به چک کردن ندارد اما باید بالاتر از 80000 در هر میلی لیتر باشد. همه داروهای آنتی کوآگولانت باید ۷-۱۰ روز قبل از بیوپسی پروستات قطع شوند. NSAIDs، آسپرین کلوییدگرویل و وارفارین و مکملهای گیاهی باید قطع شوند.

آنتی بیوتیک پروفیلاکسی

در بیوپسی ترانس رکتال ارگانیسهای هوازی و بی هوازی ممکن است وارد پارانشیم شود. شایع ترین ارگانیسها عبارت اند: E-coli , streptococcus faecalis و باکترئیدها. کاتتریزاسیون، مثانه بیوپسیهای متعدد و سن بالا بیمار را به عفونت مستعد میکند. توصیه می شود که در بیماری که به دلیل احتباس حاد ادراری اخیراً کاتتریزاسیون شده حداقل ۴ هفته بیوپسی به تعویق بیافند برای آنتی بیوتیک پروفیلاکسی قبل از بیوپسی آنتی بیوتیکهای ذیل مناسب هستند Fluroquinolone ها (سپیروفلوکساسین لووفلوکساسین سفالوسپورینهای نسل ۱، ۲ و ۳، کوتریموکسازول خوراکی (آلترناتیو) آمینوگلیکوزیدها و آزترئونام)

عوارض بیوپسی پروستات

تا ۴۰ درصد بیماران بعد از بیوپسی دچار یکی از عوارض میشوند. خونریزی بعد از بیوپسی پروستات برخلاف بیوپسی از سایر ارگانها شایع و نسبتاً طولانی مدت است، اما خون ریزی معمولاً خفیف و خودبه خود محدود شونده است. عوارض خفیف بیوپسی پروستات شامل هماچوری، هماتواسپرمی، درد، تب، علائم تحریکی ادرار و سوزش ادرار و خون ریزی از مجرا می باشند که معمولاً خود به خود بهبود می یابند.

عوارض شدید نادر می باشد. شامل سپسیس، خونریزی شدید رکتال و احتباس ادراری می باشد.

انواع سرطان پروستات

تقریباً تمام سرطانهای پروستات آدنوکارسینوم هستند. این سرطانها از سلولهای غده (سلولهایی که مایع پروستات را که به مایع منی اضافه می شود می سازند) ایجاد می شوند. انواع دیگر سرطان که می تواند در پروستات شروع شود عبارتند از:

- کارسینومهای سلول کوچک
- تومورهای نورواندوکراین (به غیر از کارسینومهای سلول کوچک)
- کارسینوم داکتال پروستات
- کارسینوم ارتولیل
- کارسینوم اسکواموس سل
- سارکومها شامل رابدومیوسارکوم و لیومیوسارکوم

گرید (GRADE)

پذیرفته ترین روش grading سرطان پروستات سیستم گلیسون است که بر اساس الگوی غددی تومور در بزرگنمایی نسبتاً پایین تعیین می شود و یافته های سیتولوژی در این سیستم جایگاه ندارد. هم شایع ترین نما و هم دومین نمای شایع در پاتولوژی سرطان پروستات دارای اهمیت بوده و لذا هر دو grading این سرطان لحاظ میشود. Grade 1 نشان دهنده بیشترین تمایز و grade 5 نشان دهنده پایینترین میزان تمایز بوده و مجموع این دو نما به صورت Gleason score یا Gleason sum نامیده میشود که از (۲-۱۰) متغیر است. باید در نظر داشت که 4 grade نسبت به 3 grade ، دارای پیش آگهی بسیار بدتری است و اگر جواب پاتولوژی نمونه، اگر (4+3) گزارش شود پیش آگهی بدتری نسبت به نمونه (3+4) دارد.

۳. نکات کلیدی

- کانسر پروستات شایعترین بدخیمی با منشاء غیر از پوست در مردان در سراسر جهان است.
- PSA به عنوان تست واحد، مفیدترین تست موجود برای کشف سرطان پروستات است.
- در تمام مردان با معاینه رکتال مشکوک صرف نظر از سطح PSA انجام بیوپسی توصیه میشود.
- تقریباً تمام سرطانهای پروستات آدنوکارسینوم هستند.
- پذیرفته ترین روش grading سرطان پروستات سیستم گلیسون است که بر اساس الگوی غددی تومور در بزرگنمایی نسبتاً پایین تعیین می شود.
- متاستازهای کانسر پروستات اکثراً به استخوان و از نوع استئوبلاستیک است.

۴ - راهنماهای مناسب برای تشخیص و درمان سرطان پروستات

روش قطعی تشخیص کانسر پروستات داشتن نمونه پاتولوژی مثبت از نظر کانسر است. در برخی افراد به دلیل علائم بالینی (یافته های ناشی از معاینات بالینی) معاینه رکتال مشکوک و یا یافته های آزمایشگاهی غیر طبیعی سطح سرمی بالای PSA به وجود کانسر پروستات مشکوک میشود و برای اثبات آن از نمونه برداری پروستات کمک میگیرید.

مرحله بندی در کانسر پروستات (Staging)

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

انواع درمان سرطان پروستات لوکالیزه :

- درمان انتظاری سرطان پروستات:
در مورد تومورهای کم خطر (Low risk) و در افراد با سن بالا یا بیماریهای زمینه‌ای پرخطر که انجام درمان اصلی فایده‌ای ندارد توصیه می‌گردد.
در این روش درمان سرطان پروستات هیچگونه مداخله توصیه نمی‌شود و درمان علامتی در صورت بروز هر گونه مشکل یا علامت در آینده انجام می‌گیرد.
- پایش فعالانه Active surveillance:
در مورد تومورهای کم خطر، کم حجم، و با PSA پایین در مردان با سن پایین تر که در حال حاضر ممکن است وجود تومور برای فرد با خطر جدی همراه نباشد.
در این مورد از درمان های سرطان پروستات لوکالیزه برخلاف درمان انتظاری، بیمار به طور منظم و سرپایی تحت بررسی مجدد با معاینه و انجام نمونه برداری قرار می‌گیرد و در صورت پیشرفت هر کدام از معیارها، درمان اصلی برای بیمار صورت می‌گیرد. از معایب اصلی آن امکان رشد تومور و گسترش آن

	<p>به خارج از پروستات و کم اثر کردن درمان‌های آتی می‌باشد. از طرفی مزیت اصلی آن عدم انجام درمان‌های گسترده برای افراد با تومور کم خطر و با امید به زندگی بالا می‌باشد.</p> <ul style="list-style-type: none"> • پرتو درمانی برای سرطان پروستات: یکی از انتخاب‌های درمان اصلی برای کانسر پروستات لوکالیزه است، درمان کم‌تهاجمی بوده و در افرادی که بعلت سطح سلامتی کلی امکان جراحی برایشان وجود ندارد، سودمند است. • جراحی رادیکال پروستاتکتومی کاندید ایده آل مردانی با سلامت عمومی خوب و بیماری محدود به پروستات و امید به زندگی 10 سال یا بیشتر می‌باشد، در این عمل غده پروستات، بافت‌های اطراف و غدد لنفاوی لگنی به طور کامل برداشته و از بدن خارج می‌شود. <p>متاستازهای کانسر پروستات اکثراً به استخوان و از نوع استئوبلاستیک است. درمان انتخابی برای کانسرهای پروستات متاستاتیک دارای متاستازهای استخوانی هورمون درمانی می‌باشد. در صورت عدم پاسخ به هورمون درمانی از شیمی درمانی استفاده می‌شود.</p>
	<p>۵. خودآزمایی</p> <p>1) مردی 65 ساله با علائم بزرگی پروستات مراجعه کرده است علائم وی با مصرف تامسولوسین اندکی بهبود داشته است. در معاینه رکتال پروستات بزرگ و یک ندول سفت در سمت راست آن لمس می‌گردد PSA سرم طبیعی و در سونوگرافی حجم پروستات 45 سی سی و باقی مانده ادراری حدود 40 cc گزارش شده است مناسب‌ترین اقدام در این فرد کدام است؟</p> <p>الف) ادامه درمان و پیگیری سالانه ب) افزودن داروی فیناستراید و پیگیری مجدد یک ماه بعد ج) بیوپسی پروستات با کمک سونوگرافی د) ارجاع جهت جراحی آدنوم خوش خیم پروستات</p> <p>2) برای مرد 63 ساله با سلامت عمومی خوب با تشخیص آدنوکارسینوم پروستات لوکالیزه $4+3=7$ Score بدون‌متاستاز کدام روش درمانی را پیشنهاد می‌کنید؟</p> <p>الف) پیگیری ماهانه با PSA ب) درمان هورمونی ج) شیمی درمانی سیستمیک د) رادیکال پروستاتکتومی</p>
	<p>6. تجربه عملی/تمرین: برقراری ارتباط نکات آموزشی با فعالیت‌های بالینی</p> <p>از بیمارانی که با افزایش PSA در بخش بستری هستند، شرح حال گرفته و معاینه بالینی کامل بعمل آورده و پرونده وی را از نظر ارزیابی تشخیصی مورد بررسی قرار داده و تشخیص خود را بنویسید.</p>