



راهنمای طبابت بالینی تشخیص، درمان و پیگیری سرطان پروستات

به سفارش:

اداره استانداردسازی و تدوین راهنماهای بالینی

دفتر ارزیابی فن آوری، استانداردسازی و تعرفه سلامت

خرداد ماه ۱۳۹۴

تدوین کنندگان:

اعضای کمیته یوروآنکولوژی مرکز تحقیقات بیماری‌های کلیه و مجاری ادراری:

دکتر عباس بصیری رئیس مرکز تحقیقات بیماری‌های کلیه و مجاری ادراری، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دکتر سید یوسف حسینی مسئول کمیته یوروآنکولوژی مرکز تحقیقات، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دکتر ناصر شخص سلیم دبیر کمیته یوروآنکولوژی مرکز تحقیقات، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دکتر محمدرضا نوروزی ارولوژیست، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر محسن آیتی ارولوژیست، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر بهرام مفید متخصص رادیو تراپی انکولوژی، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دکتر کاوه سلطان زاده ارولوژیست

دکتر محمد هوشیاری متخصص رادیو تراپی انکولوژی، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دکتر پیام آزاده متخصص رادیو تراپی انکولوژی، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دکتر فرید دادخواه ارولوژیست، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دکتر **مجید علی عسگری** ارولوژیست، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
دکتر **حمید رضا میرزایی** متخصص رادیو تراپی انکولوژی، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
دکتر **محمود پروین** پاتولوژیست، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
دکتر **بهرنگ آبادپور** ارولوژیست

دکتر **حمید رضوانی** متخصص هماتولوژی انکولوژی، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دکتر **محمد سلیمانی** ارولوژیست، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دکتر **علی رازی** ارولوژیست، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر **علی طبیبی** ارولوژیست، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دکتر **صمد هژیر** ارولوژیست، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دکتر **سعید شاکری** ارولوژیست، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی شیراز

تدوین شده در کمیته یوروآنکولوژی، مرکز تحقیقات بیماریهای کلیوی و مجاری ادراری دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی با همکاری مراکز تحقیقاتی :

گروه ارولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران، گروه ارولوژی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، گروه ارولوژی دانشگاه علوم پزشکی مشهد، گروه ارولوژی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، گروه ارولوژی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، گروه ارولوژی دانشگاه علوم پزشکی اهواز، گروه ارولوژی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، گروه ارولوژی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، گروه ارولوژی دانشگاه علوم پزشکی گیلان، گروه ارولوژی دانشگاه علوم پزشکی شیراز

توسعه جوامع و گسترش نظام های صنعتی در جهان، خصوصاً در دو سده اخیر و نیز توسعه ارتباطات و مبادلات تجاری موجب گردید که تقریباً تمام کشورهای جهان به منظور درک و برآورد شدن نیازها، به تدوین استاندارد و توسعه آن روی آورند. نیاز به تدوین استانداردها باعث شد تا همگان به ضرورت یک مرجع برای تدوین استانداردها، پی ببرند. در نظام های سلامت نیز مهمترین هدف نظام ارائه خدمات سلامت، تولید و ارائه محصولی به نام سلامتی است که ارائه مناسب و با کیفیت این محصول، نیازمند تدوین و به کارگیری شاخص و سنجه هایی برای تضمین ارتقای کیفیت خدمات در درازمدت می باشد.

اندازه گیری کیفیت برای جلب اطمینان و حصول رضایت آحاد جامعه، قضاوت در زمینه عملکردها، تامین و مدیریت مصرف منابع محدود، نیازمند تدوین چنین استانداردهایی می باشد. استانداردها همچنین به سیاستگذاران نیز کمک خواهد نمود تا به طور نظام مند به توسعه و پایش خدمات اقدام نموده و از این طریق، آنان را به اهدافی که از ارائه خدمات و مراقبت های سلامت دارند، ناائل و به نیازهای مردم و جامعه پاسخ دهند. علاوه بر تدوین استانداردها، نظارت بر رعایت این استانداردها نیز حائز اهمیت می باشد و می تواند موجب افزایش رضایتمندی بیماران و افزایش کیفیت و بهره وری نظام ارائه خدمات سلامت گردد. طراحی و تدوین استانداردهای مناسب برای خدمات سلامت، در زمره مهمترین ابعاد مدیریت نوین در بخش سلامت، به شمار می آید. اکنون در کشورمان، نیاز به وجود و برقراری استانداردهای ملی در بخش سلامت، به خوبی شناخته شده و با رویکردی نظام مند و مبتنی بر بهترین شواهد، تدوین شده است.

در پایان جا دارد تا از همکاری های بی دریغ سازمان نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران، انجمن های علمی، تخصصی مربوطه، اعضای محترم هیات علمی در دانشگاه های علوم پزشکی، وزارت کار، تعاون و رفاه اجتماعی و سایر همکاران در معاونت های مختلف وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی که نقش موثری در تدوین استانداردهای ملی در خدمات سلامت داشته اند، تقدیر و تشکر نمایم.

انتظار می رود استانداردهای تدوین شده توسط دفتر ارزیابی فناوری، تدوین استاندارد و تعرفه سلامت مورد عنایت تمامی نهادها و مراجع مخاطب قرار گرفته و به عنوان معیار عملکرد و محک فعالیت های آنان در نظام ارائه خدمات سلامت شناخته شود.

امید است اهداف متعالی نظام سلامت کشورمان در پرتو گام نهادن در این مسیر، به نحوی شایسته محقق گردد.

دکتر سید حسن قاضی زاده هاشمی

وزیر

انجام درست کارهای درست، متناسب با ارزش ها، مقتضیات و شرایط بومی کشور، رویکردی است که بدون شک سبب ارتقای مستمر کیفیت خدمات سلامت می گردد. از الزامات اصلی تحقق چنین اهدافی، وجود استانداردهایی مدون می باشد. استانداردهای مبتنی بر شواهد، عبارات نظام مندی هستند که سطح قابل انتظاری از مراقبت ها یا عملکرد را نشان می دهند. استانداردها چارچوب هایی را برای قضاوت در خصوص کیفیت و ارزیابی عملکرد ارائه کنندگان، افزایش پاسخگویی، تامین رضایت بیماران و جامعه و ارتقای پیامدهای سلامت، فراهم می کنند. بنابراین، ضرورت دارد تا به عنوان بخشی از نظام ارائه خدمات، توسعه یابند.

علی رغم مزایای فراوان وجود استانداردهای ملی و تاکید فراوانی که بر تدوین چنین استانداردهایی برای خدمات و مراقبت های سلامت در قوانین جاری کشور شده و اقدامات پراکنده ای که در بخش های مختلف نظام سلامت کشور صورت گرفته است؛ تا کنون چارچوب مشخصی برای تدوین استاندارد خدمات و مراقبت های سلامت در کشور وجود نداشته است.

با اقداماتی که از سال ۱۳۸۸ در دفتر ارزیابی فناوری، تدوین استاندارد و تعرفه سلامت وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی صورت گرفته، بستر و فرایند منظم و مدونی برای تدوین چنین استانداردهایی در سطح ملی، فراهم آمده است.

استانداردهای تدوینی پیش رو منطبق بر بهترین شواهد در دسترس و با همکاری تیم های چندتخصصی و با رویکردی علمی تدوین شده است. کلیه عباراتی که در این استانداردها، به کار گرفته شده است، مبتنی بر شواهد می باشد. امید است که با همکاری کلیه نهادها، زمینه اجرای چنین استانداردهایی، فراهم گردد.

لازم می دانم از همکاری های شایسته همکاران محترم در معاونت آموزشی، دفاتر نظارت و اعتباربخشی امور درمان، مدیریت بیمارستانی و تعالی خدمات بالینی و کلیه همکاران در دفتر ارزیابی فناوری تدوین استاندارد و تعرفه سلامت که تلاش های پیگیر ایشان نقش بسزایی در تدوین این استانداردها داشته است، تقدیر و تشکر نمایم .

دکتر محمد حاجی آقاجانی

معاون درمان

دستورالعمل‌های تشخیصی و مرحله بندی کانسر پروستات

۱- نتیجه غیرطبیعی معاینه مقعدی (DRE) و یا افزایش سطح سرمی PSA می‌تواند مطرح کننده کانسر پروستات باشند. توافق عمومی برای میزان طبیعی PSA وجود ندارد ولی برای مردان جوان‌تر معمولاً مقادیر کمتر از 2-3 ng/mL نرمال در نظر گرفته می‌شود. (توصیه Grade C) و برای مردان با سن ۶۰ تا ۷۰ سال مقادیر بالاتر از 4 ng/mL غیر نرمال در نظر گرفته می‌شود.

۲- در بیشتر بیمارانی که شک به کانسر پروستات وجود دارد انجام بیوپسی با استفاده از سونوگرافی از طریق رکتوم توصیه می‌شود. انجام بیوپسی زمانی توصیه می‌شود که تشخیص بیماری management آن را تغییر دهد. در این شرایط لازم است حداقل ۱۰ core از پروستات برداشته شود و در مواردی که پروستات بزرگ می‌باشد به تعداد بیشتری نمونه نیاز می‌باشد (توصیه Grade B).

نمونه برداری از Transition Zone با توجه به احتمال اندک درگیری در گام اول توصیه نمی‌شود (توصیه Grade C). تکرار نمونه برداری در شرایطی که اندیکاسیون بیوپسی پس از اولین نمونه برداری همچنان با برج باقی بماند (مانند DRE غیر طبیعی، بالا باقی ماندن سطح سرمی PSA و یا یافته‌های هیستوپاتولوژیک به نفع بدخیمی در نمونه برداری ابتدایی) توصیه می‌شود (توصیه Grade B).

به طور کلی انجام بیوپسی‌های بیشتر (۳ مرتبه و یا بیشتر) توصیه نمی‌شود و تصمیم‌گیری در این مورد به شرایط اختصاصی هر بیمار بستگی دارد (توصیه Grade C).

۳- مرحله بندی موضعی در کانسر پروستات (T staging) بر اساس یافته‌های DRE و احتمالاً MRI اندورکتال، در صورت در دسترس بودن آن انجام می‌شود. همچنین تعداد Core های درگیر و محل آن‌ها در نمونه برداری پروستات، درجه تومور (grade) و سطح سرمی PSA اطلاعات بیشتری در این زمینه فراهم می‌کنند (توصیه Grade C).

۴- شرایط غدد لنفاوی (N staging) فقط در مواردی که قصد درمان قطعی (curative) وجود دارد اهمیت دارد مرحله بندی (staging) غدد لنفاوی به طور دقیق فقط از طریق لنفادنکتومی حین جراحی امکان پذیر است (توصیه Grade B).

اندیکاسیون های لنفادکتومی:

- مرحله بیشتر از T2
 - PSA>20 ng/ml
 - Gleason Score>6
 - در صورت وجود لنف نودهای بزرگ در حین عمل جراحی، frozen section ارسال خواهد شد.
- بیمارانی که فاقد این شرایط هستند در کمتر از ۱۰ درصد موارد احتمال متاستاز غدد لنفاوی دارند و ممکن است نیاز به ارزیابی از نظر غدد لنفاوی نداشته باشند.

۵- بهترین شیوه برای ارزیابی متاستاز استخوانی، اسکن استخوان (Bone scan) می باشد که در بیماران بدون علامت بالینی و با PSA کمتر از 20ng/ml که تومورهای Well or moderately differentiated دارند انجام آن ممکن است کاربردی نداشته باشد (توصیه Grade B).

اندیکاسیون های ارزیابی استخوانی با اسکن استخوان شامل موارد زیر می باشد:

افراد با ریسک بالا:

- PSA>20
- Gleason score>7
- بیماران علامت دار

اسکن استخوان در افراد بدون علامت با سطح PSA<20 و تومورهای moderately, differentiated well-, or tumours معمولاً نشانگر چیزی نخواهد بود. (توصیه Grade B).

Prostate Cancer Staging Systems (The 2002 TNM)

TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
T1	Nonpalpable tumor—not evident by imaging
T1a	Tumor incidental histological finding in 5% or less of tissue resected
T1b	Tumor incidental histological finding in more than 5% of tissue resected
T1c	Tumor identified by prostate needle biopsy due to elevation in PSA
T2	Palpable tumor confined to the prostate
T2a	Tumor involves one half of one lobe or less
T2b	Tumor involves more than half of one lobe, but not both lobes
T2c	Tumor involves both lobes
T3	Tumor extends through the prostatic capsule
T3a	Extracapsular extension (unilateral or bilateral)
T3b	Tumor invades seminal vesicle(s)
T4	Tumor is fixed or invades adjacent structures other than seminal vesicles: bladder neck, external sphincter, rectum, levator muscles or pelvic wall
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Regional lymph node metastasis
MX	Distant metastasis cannot be assessed
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

برآورد امید به زندگی (life expectancy)

با توجه به اهمیت مدت امید به زندگی (life expectancy) در انتخاب شیوه درمانی در کانسر پروستات، پیش از آغاز بحث بررسی مدت امید به زندگی در رده‌های سنی مختلف ضروری می‌باشد. جدول زیر نمایانگر این مطلب بر اساس آمار ایالات متحده آمریکا^۱ می‌باشد:

Age	Life expectancy (years), 1998
50	27.6
55	23.5
60	19.6
65	16
70	12.8
75	10
80	7.5
85	5.5

امید به زندگی در ایران با توجه به گزارش سالانه AMNESTY INTERNATIONAL USA^۲ ۷۰ سال می‌باشد. بر اساس خطر عود، بیماران سرطان پروستات بر سه گروه تقسیم بندی می‌شوند.

۱. ریسک کم: مرحله بالینی T1 تا T2a، Gleason Score = 2-6 و PSA ≤ 10 ng/ml
۲. ریسک متوسط: مرحله بالینی T2b یا Gleason Score = 7 یا PSA > 10-20 ng/ml
۳. ریسک بالا: مرحله بالینی T2c یا Gleason Score = 8-10 یا PSA > 20 ng/ml

¹ Modified from Martin JA, Smith BL, Mathews TJ, Ventura SJ: Births and deaths: preliminary data from 1998. Natl Vital Stat Rep 199; 47:1-45

² AMNESTY INTERNATIONAL USA, 2008 Annual Report for IRAN

درمان‌های پیشنهادی کانسر پروستات در مرحله بالینی T1a

۱- در بیماران با امید به زندگی کمتر از ۱۰ سال :

در این بیماران چنانچه تومور well or moderately differentiated باشد درمان استاندارد watchful waiting می‌باشد (توصیه Grade B).

۲- در بیماران با امید به زندگی بیش از ۱۰ سال :

در این بیماران قبل از تصمیم‌گیری در مورد اقدام درمانی ارزیابی مجدد شامل اندازه‌گیری PSA، انجام TRUS و انجام بیوپسی لازم می‌باشد (توصیه Grade B). در صورتیکه در ارزیابی مجدد بیوپسی مثبت باشد اقدام درمانی توصیه می‌شود و در غیر این صورت active surveillance توصیه می‌شود. در این بیماران به ویژه اگر تومور Poorly differentiated باشد می‌توان بدون ارزیابی مجدد نسبت به انجام رادیکال پروستاتکتومی به عنوان یک انتخاب درمانی اقدام کرد (توصیه Grade B) و انتخاب درمانی دیگر نیز رادیوتراپی می‌باشد که البته با توجه به سابقه قبلی TURP در این بیماران بایستی عوارض بیشتر رادیوتراپی را در آن‌ها در نظر گرفت (توصیه Grade B). در مورد این بیماران درمان هورمونی جایگاهی ندارد (توصیه Grade A) و درمان‌های ترکیبی نیز توصیه نمی‌شود (توصیه Grade C).

درمان‌های پیشنهادی کانسر پروستات در مرحله بالینی T1b – T2b

۱- در بیماران با امید به زندگی کمتر از ۱۰ سال :

در این بیماران چنانچه تومور well or moderately differentiated باشد و علائم بالینی نداشته باشند watchful waiting به صورت ترجیحی توصیه می‌شود. رادیوتراپی نیز از انتخاب‌های درمانی می‌باشد.

در مواردی که تومور Poorly differentiated باشد یکی از انتخاب‌ها در این بیماران انجام رادیوتراپی همراه با هورمون تراپی می‌باشد (توصیه Grade B).

در بیماران علامت‌دار که شرایط درمان curative را ندارند برای تسکین علائم بالینی هورمون درمانی توصیه می‌شود (توصیه Grade C). آنتی آندروژنها به عنوان درمان مستقل در این بیماران نتایج خوبی نداشته و توصیه نمی‌شوند (توصیه Grade A).

۲- در بیماران با امید به زندگی بیش از ۱۰ سال :

درمان استاندارد برای این بیماران در این مرحله بالینی انجام رادیکال پروستاتکتومی می‌باشد (توصیه Grade A). در شرایطی که بیمار عوارض رادیوتراپی را بپذیرد و یا ممانعتی برای انجام جراحی وجود داشته باشد، رادیوتراپی اقدام درمانی مناسبی است (توصیه Grade A).

ترکیب هورمون درمانی همراه با رادیوتراپی نتایج بهتری در برداشته است این درمان ترکیبی با کنترل موضعی بهتری همراه است ولی اثر آن بر بقای بیماران ثابت نشده است (توصیه Grade B). در کانسر پروستات لوکالیزه با ریسک متوسط، شش ماه هورمون درمانی توصیه می‌شود در حالیکه این زمان در موارد high risk، ۲۸ ماه می‌باشد که کمی پیش از رادیوتراپی آغاز شده هم‌زمان با آن و پس از آن ادامه می‌یابد (توصیه Grade A).

درمان‌های پیشنهادی کانسر پروستات در مرحله بالینی T3 – T4

در این بیماران چنانچه مرحله بالینی T3 بوده، بیمار بدون علامت باشد، تومور Well or moderately differentiated باشد و امید به زندگی کمتر از ۱۰ سال باشد می‌توان watchful waiting را توصیه کرد (توصیه Grade C).

یکی از اقدامات درمانی در بیماران انتخاب شده (تومور کم حجم، بدون fixation بعلاوه انجام لنفادنکتومی در مواردی که مرحله بالینی T3a باشد و امید به زندگی بیش از ۱۰ سال باشد انجام جراحی رادیکال پروستاتکتومی است (توصیه Grade C).

در بیماران با امید به زندگی بیش از ۵ تا ۱۰ سال که مرحله بیماری آن‌ها T3 می‌باشد، انجام رادیوتراپی همراه با هورمون درمانی توصیه می‌شود (توصیه Grade C).

در مواردی که بیمار علامت‌دار است، PSA بیشتر از ۲۵ ng/ml می‌باشد و یا حتی در مواردی که مرحله بالینی T4 باشد، انجام هورمون درمانی نسبت به watchful waiting ارجحیت دارد. (توصیه Grade A).

درمان‌های پیشنهادی در کانسر پروستات با درگیری عدد لنفاوی و بدون متاستاز دوردست

درمان استاندارد در این شرایط هورمون تراپی می‌باشد (توصیه Grade A) و اگرچه انجام watchful waiting در بیماران بدون علامت یک راهکار به حساب می‌آید ولی می‌تواند عوارض نا مطلوبی بر بقای بیمار داشته باشد (توصیه Grade C).
رادیكال پروستاتکتومی و رادیوتراپی در این بیماران درمان استاندارد نیست (توصیه Grade C).

درمان‌های پیشنهادی در کانسر پروستات متاستاتیک

هورمون درمانی در این شرایط درمان استاندارد می‌باشد (توصیه Grade B).

هورمون درمانی

نکاتی که بایستی در ارتباط با هورمون درمانی مورد توجه قرار بگیرد شامل موارد زیر می باشد:

۱- در کانسر پیشرفته پروستات، ADT (Androgen deprivation therapy)، پیشرفت بیماری را به تعویق می اندازد، از

بروز عوارض جدی ناشی از بیماری جلوگیری می کند و علایم بیمار را تسکین می دهد ولی بر بقای بیمار تأثیر ندارد. (Level of

evidence: 1b)

۲- در کانسر پیشرفته پروستات، همه شیوه های castration به صورت مونوتراپی مانند اریکتومی، ترکیبات LHRH agonist

و DES، کارایی یکسانی دارند. (Level of evidence: 1b)

۳- مونوتراپی با ترکیبات آنتی آندروژن غیر استروئیدی نظیر Bicalutamide می تواند جایگزینی برای castration در بیماران

با بیماری locally advanced باشد. (Level of evidence: 1b)

۴- در کانسر متاستاتیک پروستات، استفاده از یک ترکیب آنتی آندروژن غیر استروئیدی علاوه بر castration تأثیر ناچیزی

بر بقای کلی بیماران داشته و باعث بروز عوارض نامطلوب، کاهش کیفیت زندگی و افزایش هزینه درمان می شود

(Level of evidence: 1a).

۵- هورمون درمانی به صورت intermittent و minimal ADT بلاک آندروژن محیطی، هنوز به عنوان درمان های

experimental در نظر گرفته می شوند. (Level of evidence: 3).

۶- در کانسر پیشرفته پروستات، شروع هورمون درمانی بلافاصله پس از تشخیص بیماری نسبت به درمان تأخیری (شروع درمان پس

از آغاز علایم بیماری پیشرفته) نتایج بهتری داشته و باعث پیشرفت کمتر بیماری و کاهش عوارض ناشی از پیشرفت بیماری

می شود.

(Level of evidence: 1a)

۷- اریکتومی دو طرفه مقرون به صرفه ترین روش ADT می باشد به ویژه در مواردی که پس از بروز علایم بیماری متاستاتیک به

کار می رود. (Level of evidence: 3)

پیگیری بیماران پس از رادیکال پروستاتکتومی یا رادیوتراپی

۱. اندازه گیری متناوب PSA

۲. معاینه انگشتی رکتوم (DRE)

موارد فوق در ۳ و ۶ و ۱۲ ماه پس از درمان و سپس هر ۶ ماه تا ۳ سال و بعد از آن به صورت سالیانه بایستی انجام گیرد. بررسی‌های دیگر روتین نمی‌باشد و بستگی به وضعیت بیمار دارد.

دستورالعمل‌های درمانی عود بیماری (افزایش PSA) پس از جراحی رادیکال پروستاتکتومی

بعد از رادیکال پروستاتکتومی، سطح PSA مساوی یا بالاتر از 0.2 ng/mL می‌تواند در ارتباط با رزیدو یا عود بیماری باشد. (گرید B توصیه می‌شود).

۱- بهترین شیوه درمانی در موارد عود موضعی با $\text{PSA} \leq 1.5 \text{ ng/mL}$ انجام رادیوتراپی (salvage radiation) به میزان 64-66Gy می‌باشد (توصیه Grade B). در این شرایط ترکیب هورمون درمانی با رادیوتراپی توصیه نمی‌شود.

۲- درمان انتظاری (expectant management) در بیمارانی که شرایط انجام رادیوتراپی را نداشته و یا انجام آن را نمی‌پذیرند به کار می‌رود (توصیه Grade B).

۳- چنانچه افزایش PSA در زمینه عود systemic اتفاق بیفتد آغاز بلافاصله هورمون درمانی از تعدد متاستازهای بالینی جلوگیری می‌کند (توصیه Grade B).

۴- آنالوگ‌های LHRH، اریکتومی و یا Bicalutamide با دوز ۱۵۰ میلی گرم در روز، در شرایطی که اندیکاسیون هورمون درمانی وجود داشته باشد، قابل استفاده می‌باشند (توصیه Grade A).

دستورالعمل‌های درمانی عود بیماری (افزایش PSA) پس از رادیوتراپی

۱- جهت درمان عود موضعی پس از رادیوتراپی در برخی بیماران خاص انجام جراحی (salvage radical prostatectomy) یک انتخاب می‌باشد (توصیه Grade C).

۲- CSAP (salvage cryosurgical ablation of the prostate) و براکی تراپی interstitial، در بیمارانی که برای جراحی مناسب نیستند از انتخاب‌های درمانی می‌باشند (توصیه Grade C).

۳- هورمون درمانی (ADT) در بیماران با احتمال عود سیستمیک کاربرد دارد.

راهکارهای درمانی در کانسر پروستات مقاوم به هورمون

با شروع هورمون درمانی این انتظار وجود دارد که پاسخ مناسب (کاهش بیش از ۵۰ درصد در سطح سرمی PSA) ایجاد شده و این پاسخ درمانی ۳۶ ماه دوام یابد. پس از آن در صورت افزایش PSA می‌توان روش‌های دیگر درمانی را به ترتیب زیر به کار گرفت:

۱- در بیمارانی که با آنالوگ‌های LHRH تحت درمان بوده‌اند و یا ارکیکتومی شده‌اند، می‌توان ترکیبات آنتی آندروژن را به درمان قبلی افزود. در این شرایط پاسخ درمانی در ۶۰ تا ۸۰ درصد از بیماران به مدت ۴ تا ۶ ماه دیده می‌شود.

۲- در صورت افزایش مجدد PSA می‌توان از Bicalutamide با دوز بالا به جای Flutamide استفاده کرد. در این شرایط پاسخ درمانی در ۲۵ تا ۴۰ درصد از بیماران به مدت ۴ تا ۶ ماه دیده می‌شود.

۳- گام بعدی قطع ترکیبات آنتی آندروژن می‌باشد. در این شرایط پاسخ درمانی در ۳۰ تا ۴۰ درصد از بیماران به مدت ۵ تا ۶ ماه دیده می‌شود.

۴- در مرحله بعد می‌توان از درمان‌های هورمونی خط دوم نظیر مهارکننده‌های تستوسترون آدرنال، DES با دوز پایین و ترکیبات استروئیدی استفاده کرد. در این شرایط پاسخ درمانی در ۴۰ تا ۶۰ درصد از بیماران به مدت ۴ تا ۸ ماه دیده می‌شود.

۵- در صورت عدم پاسخ درمانی مناسب گام بعدی درمان‌های غیر هورمونی مانند کموتراپی می‌باشد. در این شرایط پاسخ درمانی در ۵۰ تا ۷۰ درصد از بیماران به مدت ۱۰ تا ۱۲ ماه دیده می‌شود.

درمان‌های Palliative در کانسر پروستات مقاوم به هورمون

ترکیبات Bisphosphonate به ویژه Zolendronic acid در بیمارانی که متاستاز استخوانی گسترده دارند، جهت پیشگیری از عوارض استخوانی کاربرد دارد (توصیه Grade A).

سایر درمان‌های palliative مانند ترکیبات رادیونوکلئید، رادیوتراپی external beam و تجویز کافی مسکن بایستی در درمان متاستازهای دردناک استخوانی مورد توجه قرار بگیرند (توصیه Grade B).

معیارهای ممیزی فرآیند در مورد راهنمای بالینی سرطان پروستات

- ۱) تمام بیماران یافته بالینی و نتیجه معاینه رکتال را داشته باشند.
- ۲) PSA بار اول و دوم قبل از بیوپسی را داشته باشند.
- ۳) گزارش پاتولوژی بیوپسی ترانس رکتال پروستات را داشته باشند.
- ۴) دلایل درمان انتخابی «جراحی - رادیوتراپی - پیگیری فعال و تحت نظر گرفتن» را طبق راهنما داشته باشند.
- ۵) طبق راهنما اسکن هسته‌ای استخوان، MRI لگن، CT Scan لگن و MRS را داشته باشند.
- ۶) در صورت جراحی رادیکال پروستات پاتولوژی رادیکال پروستاتکتومی را داشته باشند.
- ۷) پس از جراحی رادیکال پروستات، PSA دو ماه بعد از جراحی را داشته باشند.
- ۸) پس از جراحی رادیکال پروستات، پیگیری بطور طولانی مدت با PSA داشته باشند.
- ۹) در بیمارانی که رادیوتراپی می‌شوند مقدار اشعه مشخص شود.
- ۱۰) نوع طراحی درمان رادیوتراپی و نوع دستگاه مشخص شود.
- ۱۱) نوع هورمون تراپی (مدیکال یا جراحی) مشخص شود.
- ۱۲) در موارد عود، گزارش اسکن هسته‌ای استخوان، MRI، CT Scan و MRS طبق راهنما ضمیمه باشد. نوع هورمون درمانی Second-Line مشخص شود. شیمی درمانی شده یا نه مشخص شود.

توجه: تمام بررسی ها و درمانها بایستی طبق اندیکاسیونهای راهنمای بالینی درمان سرطان پروستات باشد.

پیوست شماره ۱

اعتبار توصیه‌های درمانی

(Grade of recommendation and Level of evidence)

منظور از Level of evidence و Grade of recommendation که در طی متن مورد اشاره قرار گرفته است، اعتبار

توصیه‌های درمانی مطرح شده می‌باشد که در جداول زیر مفهوم آن‌ها بیان شده است:

Level	Type of evidence
1a	Evidence obtained from meta-analysis of randomized trials.
1b	Evidence obtained from at least one randomized trial
2a	Evidence obtained from one well designed controlled study without randomization
2b	Evidence obtained from at least one other type of well designed quasi experimental study
3	Evidence obtained from well designed non-experimental studies, such as comparative studies, correlation studies and case reports.
4	Evidence obtained from expert committee reports or opinions or clinical experience of respected authorities.

Grade	Nature of recommendations
A	Based on clinical studies of good quality and consistency addressing the specific recommendations and including at least one randomized trial
B	Based on well conducted clinical studies, but without randomized clinical trials
C	Made despite the absence of directly applicable clinical studies of good quality

پیوست شماره ۲

کلید ارزیابی شواهد و درجه توصیه ها

سطوح شواهد^۳

۱++ متآنالیز با کیفیت بالا، مرور نظام مند مطالعات کارآزمایی بالینی تصادفی (RCT) ، RCTها با خطای بسیار ناچیز

۱+ متآنالیز خوب طراحی شده، مرور نظام مند مطالعات کارآزمایی بالینی تصادفی (RCT) ، RCTها با خطای اندک

۱- متآنالیزها، مرور نظام مند مطالعات کارآزمایی بالینی تصادفی (RCT) ، RCTها با احتمال خطای بالا

۲++ مرور نظام مند با کیفیت بالا از مطالعات مورد شاهدهی و کوهورت، مطالعات مورد شاهدهی و کوهورت با کیفیت بالا و با احتمال بسیار ناچیز خطا و مخدوش شدگی و احتمال زیاد اینکه رابطه علیتی است .

۲+ مطالعات مورد شاهدهی و کوهورت خوب طراحی شده با احتمال کم خطا و مخدوش شدگی و احتمال متوسط اینکه رابطه علیتی است .

۲- مطالعات مورد شاهدهی و کوهورت با احتمال زیاد خطا و مخدوش شدگی و خطر بارزی که رابطه علیتی نیست .

۳ مطالعات غیر تحلیلی مثل گزارش موارد و گزارش موردی

۴ نظر متخصصین

درجه توصیه ها^۴

^۳ Level of Evidence

^۴ Grade of Recommendation

مربوط به قدرت شواهد مطالعاتی که توصیه براساس آنها می باشد، است و نشانگر اهمیت بالینی توصیه نمی باشد .

A - حداقل شامل یک متا آنالیز، مرورنظام مند مطالعات کارآزمایی بالینی تصادفی و یا RCT در سطح ۱++ که بطور مستقیم برای جمعیت هدف قابل استفاده باشد و یا مجموعه ای از شواهد شامل مطالعات سطح ۱+ که بطور مستقیم برای جمعیت هدف قابل استفاده باشد و درکل نشانگر نتایج مشابه باشند .

B - مجموعه ای از شواهد شامل مطالعات سطح ۲++ که بطور مستقیم برای جمعیت هدف قابل استفاده باشد و درکل نشانگر نتایج مشابه باشند و یا منتج از مطالعات سطح ۱+ یا ۱++ باشد.

C - مجموعه ای از شواهد شامل مطالعات سطح ۲+ که بطور مستقیم برای جمعیت هدف قابل استفاده باشد و درکل نشانگر نتایج مشابه باشند و یا منتج از مطالعات سطح ۲++ باشد.

D - شواهد سطح ۳ یا ۴ و یا منتج از مطالعات سطح ۲+ باشد.

بسمه تعالی

کلید ارزیابی سطوح شواهد و درجه توصیه ها

سطوح شواهد^o

۱++ متاآنالیز با کیفیت بالا، مرورنظام مند مطالعات کارآزمایی بالینی تصادفی (RCT) (RCT) ها با خطای بسیار ناچیز

۱+ متاآنالیز خوب طراحی شده، مرورنظام مند مطالعات کارآزمایی بالینی تصادفی (RCT)، (RCT) ها با خطای اندک

۱- متاآنالیزها، مرورنظام مند مطالعات کارآزمایی بالینی تصادفی (RCT)، (RCT) ها با احتمال خطای بالا

۲++ مرورنظام مند با کیفیت بالا از مطالعات مورد شاهدهی و کوهورت، مطالعات مورد شاهدهی و کوهورت با کیفیت بالا و با احتمال بسیار ناچیز خطا و مخدوش شدگی و احتمال زیاد اینکه رابطه علیتی است .

۲+ مطالعات مورد شاهدهی و کوهورت خوب طراحی شده با احتمال کم خطا و مخدوش شدگی و احتمال متوسط اینکه رابطه علیتی است .

۲- مطالعات مورد شاهدهی و کوهورت با احتمال زیاد خطا و مخدوش شدگی و خطر بارزی که رابطه علیتی نیست .

۳ مطالعات غیر تحلیلی مثل گزارش موارد و گزارش موردی

۴ نظر متخصصین

درجه توصیه ها^۶

مربوط به قدرت شواهد مطالعاتی که توصیه براساس آنها می باشد، است و نشانگر اهمیت بالینی توصیه نمی باشد .

A - حداقل شامل یک متا آنالیز، مرورنظام مند مطالعات کارآزمایی بالینی تصادفی و یا RCT در سطح ۱++ که بطور مستقیم برای جمعیت هدف قابل استفاده باشد و یا مجموعه ای از شواهد شامل مطالعات سطح ۱+ که بطور مستقیم برای جمعیت هدف قابل استفاده باشد و درکل نشانگر نتایج مشابه باشند .

B - مجموعه ای از شواهد شامل مطالعات سطح ۲++ که بطور مستقیم برای جمعیت هدف قابل استفاده باشد و درکل نشانگر نتایج مشابه باشند ویا منتج از مطالعات سطح ۱+ یا ۱++ باشد.

C - مجموعه ای از شواهد شامل مطالعات سطح ۲+ که بطور مستقیم برای جمعیت هدف قابل استفاده باشد و درکل نشانگر نتایج مشابه باشند ویا منتج از مطالعات سطح ۲++ باشد.

D - شواهد سطح ۳ یا ۴ ویا منتج از مطالعات سطح ۲+ باشد.

^۶ Grade of Recommendation