

بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِیْمِ

دانشگاه شهیدبهشتی

دانشکده پزشکی

پایان نامه :

جهت دریافت درجه دکتری

موضوع :

آدنوکارسینوم پروستات

استاد راهنما :

دکتر فرزین وکیل

نگارش :

محمدناصر جندقی میبیدی

محمدجواد ارشاد لنگرودی

۱۴۲۸۶

بهمن ماه - ۱۳۶۸

باسپاس فراوان :

از آقای دکتر فرزین وکیل، که همکاری های
شایسته را در تهیه و تنظیم این پایان نامه مبذول
داشتند.

۱۴۳۱

تقدیم به :

مادر و پدر فداکارم که در راه پیشرفت و موفقیت
من از هیچ کوششی دریغ نکرده‌اند.

تقدیم به همسر مہربان و یا اور زندگی میں

تقدیم به :

مادر مهربانم که عمری را چون شمع درپایم سوزاند.

تقدیم به :

روح بلند برادر شهید منصور که عمر کوتاهش را در
راه کسب علم گذراند.

صفحه	فهرست مطالب
۱	اپیدمیولوژی
۱	اتیولوژی
۶	پاتولوژی
۹	روشهای انتشار
۱۰	سیر طبیعی
۱۲	تشخیص
۱۴	Staging
۲۸	رادیكال پروستاكتومي
۳۲	اشعه درمانی
۴۰	هورمون درمانی
۵۰	شیمی درمانی
۵۴	درمان مرحله به مرحله
۵۹	معرفی پنجاه بیمار مبتلابه کانسری پروستات

کارسینوم پروستات

اپیدمیولوژی : بروز شیوع و مرگ و میر

وقوع : در اکثر کشورهای توسعه یافته کانسر پروستات یکی از شایع ترین کانسره‌های مردان می باشد.

در آمریکا وقوع آن ۶۹ مرد در هر صد هزار مرد در سال است و میزان آن روبه افزایش می یابد. طبق آمار سال ۱۹۸۹ از نظر شیوع دومین کانسر در مردان آمریکایی می باشد. (۴۷)

شیوع واقعی معلوم نیست ولی میزان ۵% تا ۴۰% مردان بالای ۵۰ سال را شامل می شود.

مرگ و میر : میزان آن ۱۸/۸ مرد در هر صد هزار در سال است. با توجه به اینکه تقریباً ^۱ کانسره‌های پروستات در حین زندگی خودشان را نشان می دهند ^۲ بعد از کانسر ریه و کولون کانسر پروستات سومین علت مرگ و میر در مردان آمریکایی از کانسر می باشد.

اتیولوژی : بر اساس مشاهدات اپیدمیولوژیک چهار عامل برای کانسر پروستات ذکر شده است.

۱- زمینه ژنتیکی

۲- تا شیر هورمونها

۳- تماس با کارسینوژنهای شیمیایی محیطی

۴- عوامل عفونی مقاربتی

۱- فاکتورهای ژنتیکی : وقوع کانسر بصورت فامیلیال گزارش شده

ولی رابطه‌اش با HLA و هاپلوتیپ خاص نداشته‌اند. ارتباط نژادی

وملیتی در وقوع تا شیر دارد. در شمال اروپا و آمریکا خیلی شایع می باشد. در -
 آمریکا لاتین و جنوبی و جنوب اروپا متوسط و شرق اروپا و خاور دور کم می باشد.
 وقوع مرگ و میر در سیاهان بیشتر از سفیدپوستان می باشد. با توجه به اختلاف
 نژادی و ملیتی در وقوع کاستر پروستات اغلب مطالعات وقوع کانسرا در اتوپسی
 در تمام نژادها یکسان می داند.

۲- فاکتورهای هورمونی : نکات زیر دال بر اهمیت فاکتورهای هورمونی
 در ایجاد کانسراهای پروستات می باشد :

- ۱- رشد و تکامل این ارگان به حضور هورمونهای جنسی احتیاج دارد (۱)
- ۲- وابستگی به اندوژن اغلب کانسراهای پروستات
- ۳- این حقیقت که کانسرا پروستات در افراد خواجه اتفاق نمی افتد.
- ۴- تمایل جنسی وقوه جنسی در مبتلایان به کانسرا پروستات بیشتر از گروه کنترل
 می باشد ولی با فعالیت جنسی رابطه ای ندارد (۱)
- ۵- این حقیقت که کانسرا پروستات با تجویز طولانی مدت هورمونهای جنس
 مذکر قابل ایجاد است.
- ۶- وجود گیرنده های هورمونی استروئیدی در کانسرا پروستات (۱)
- ۷- شیوع کانسرا پروستات همراه با مناطقی از پروستات اسکروتیک و آتروفیک ،
 بعضی محققین ناهنجاری در متابولیسم استروئیدهای جنسی را در کانسرا
 پروستات دیده اند.

- ۸- درمان با استروژن در کانسرا پروستات (۱)
- ۹- و سرانجام این حقیقت که سطح تستوسترون و دی هیدروتستوسترون در بیافتهای
 نئوپلاستیک پروستات بیشتر از بیافتهای نرمال پرستات می باشد (۱) البته
 اختلاف مشخصی در سطح هورمون جوامع باریسک بالو کم وجود ندارد از مطالعات

- اخیر حدس زده می شود که سطح هورمونهای استروئیدی در مایع پروستات
- بیماران مبتلابه کانسر پروستات نسبت به گروه کنترل بیشتر است (۱) .

شواهد غیرمستقیم عبارتند از :

شیوع کانسر پروستات و کانسر پستان در بعضی کشورهای ونیز مردانی که Fertile هستند بیشتر کانسر پروستات می گیرند . همراهی هیپرپلازی خوش خیم پروستات و کانسر پروستات (۱) همچنین نشان داده شد که ریسک کانسر پروستات در بیست و نه مردان ازدواج کرده در کسانی که بچه دار می شوند بیشتر می باشد تا کسانی که بچه دار نمی شوند (۱) شیوع کانسر همچنین با وضعیت ازدواجی ارتباط دارد و به ترتیب زیرا افزایش پیدا می کند :

الف - مجرد

ب - ازدواج کرده

ج - بیوه

د - طلاق (۱)

همچنین دلایلی در دست است که نشان می دهد رشد و تکامل غده پروستات تحت کنترل پرولاکتین می باشد و نشان داده شده که پرولاکتین جذب و متابولیسم تستوسترون توسط پروستات را افزایش می دهد (۱)

فاکتورهای محیطی : شیوع و مرگ و میر در اثر کانسر پروستات در نواحی مختلف - دنیا فرق می کند یک اختلاف ۱۲۰ برابر وجود دارد (۱) کسانی که از مناطق با شیوع کم به مناطق با شیوع زیاد مهاجرت می کنند در یک نسل وقوع کم دارند و لسی بعداً " به نظر می رسد که وقوع متعادل می شود و این مسئله در مهاجرین ژاپنی و اروپائی به آمریکا نشان داده شده است . مرگ و میر در اثر کانسر پروستات در بین شهرنشینان مختصری بیشتر است و این میزان در سیاهان قابل ملاحظه است .

بعضی عوامل محیطی مثل موادشیمیایی ، دوداگزوزماشین ، آلودگی های خاص هوا ، موادشیمیایی درلاستیک ، چاپخانه ، رنگ رزی ، درکانسروستات موثرمی باشد . کانسروستات با مصرف سیگار رابطه ای ندارد .

اثر رژیم غذایی : ارتباط مثبتی بین مصرف چربی زیاد و وقوع بیشتر کانسروستات وجود دارد . علاوه براین دلایل محدودی دال بر اثرات رژیم غذایی برهورمونهای مردانه وجود دارد (۱) فرضیه ای که ویتامین A و پیش ساز آن بتا کاروتن یک اثر حفاظتی بر ضد کارسینوم پروستات دارند در دو مطالعه تأیید شده است (۱) . ارتباط بین روی و کادمیوم خورده شده و مرگ و میر در اشخاص پروستات به همان اندازه ارتباط بین این مواد و کانسروستات بزرگ ، پستان ، رحم و پوست می باشد ، البته تأکید بیشتر روی اثر غیر مستقیم این مسوود می باشد . (اثر آنتی گوسیتی آنها با سلنیم که ارتباط معکوس با میزان مرگ و میر از کانسره های بالادارد) دلایلی در دست است که نشان می دهد سطح روی در بافتهای نئوپلاستیک پروستات بطور مشخصی پایین تر از پروستات نرمال است . حدس می زنند که احتمالاً " نقش کادمیوم در ایجاد کانسروستات بر اساس توانائی آن در اصلاح ظرفیت پروستات برای جذب روی می باشد . (۱)

از عوامل محیطی نقش شغل هم موثر می باشد . ریسک خطر بالای کانسروستات در کسانی که در معرض اکسید کادمیوم هستند (۱) .

در یک مطالعه که روی افراد ژاپنی که در هاوائی زندگی می کنند انجام شده نتایج زیر بدست آمده که بعضی از نتایج بدست آمده یا یافته های قبلی مغایرت داشته . در بین ژاپنی ها ئی که در هاوائی زندگی می کنند میزان کانسروستات تقریباً " ۱۰ برابر ژاپنی های ساکن ژاپن است در صورتیکه این میزان در حدود نصف سفیدپوستان ساکن هاوائی است . این تغییرات نشان می دهد که فاکتورهای

محیطی نقش بزرگی در اتیولوژی کانسر پروستان بازی می کنند (۵) نشان داده شده که کانسر پروستات با هیچ یک از موقعیتهای اقتصادی، اجتماعی، یا شامل (میزان تحصیلات - نوع شغل - محل سکونت) ارتباطی ندارد (۵). همچنین نشان داده شده که ارتباطی با تعداد بچه ها (به عنوان مشخص کننده میزان فعالیت جنسی) ندارد. (۵)

افزایش مصرف برنج در ارتباط با کاهش ریسک کانسر پروستات می باشد در صورتی که مصرف جلبکهای دریایی در ارتباط با افزایش کانسر پروستات است هیچ ارتباطی بین کانسر پروستات و مواد غذایی مختلف شامل چربی، توتسسال و پروتئین توتال وجود ندارد (۵).

عوامل عفونی

عفونتهای مقاربتی را مسئول کانسر پروستات دانسته اند مطالعات اپیدمیولوژیک از یک طرف نشان داده در کسانی که با پارتنرهای مختلف ارتباط داشته و سابقه بیماریهای مقاربتی داشته اند و با افرادی غیر از همسرشان بودند و در سنین پائین تر رابطه جنسی داشته اند کانسر شایعتر است. در کسانی که میل جنسی شان را سرکوب می کردند یا کسانی که هرگز ازدواج نکرده اند و کشیهای کاتولیک کانسر پروستات کمی شایعتر است و این گزارشات نقطه مقابل یکدیگر است.

ضمناً "در کانسر پروستات ویروس DNA بنام Simian Virus 40

را دیده اند که توانسته اند با تزریق آن در موش کانسر ایجاد کنند و آنتی بادی های خنثی کننده آنرا در افراد مبتلابه کانسر دیده اند ضمناً "ویروس هرپس سیمپلکس نوع II در بیماران با کانسر پروستات دیده شده.

سیتومگالوویروس را نیز در پروستات سرطانی دیده اند. تعدادی رابطه بین گنوره و کانسر پروستات را ذکر کرده اند و وجود پروستاتیت و سنگ پروستات نیز از عوامل

استیولوژیک به حساب می آید .

ضمناً " در مطالعات آقای COHURT احتمال افزایش ریسک کانسر

پروستات با واژکتومی نشان داده شده است . (۱)

پاتولوژی :

طبقه بندی کانسر پروستات : پروستات نرمال شامل غدد آسیناروم مجاری آنهاست . که به صورت شعاعی در داخل استرومائی از فیبروما سکولار که شامل عروق خونی و لنفا تیک و اعصاب است قرار گرفته اند . آسینی نرمال پروستات با دور دیف سلول اپی تلیوم استوانه ای ضخیم پوشیده شده و مجاری محیطی پروستات توسط یک لایه سلولهای مکعبی پوشیده شده در حالیکه مجاری مرکزی با اپی تلیوم ترانز - یشنال پوشیده شده که با اپی تلیوم پروستاتیک پورترایکی می شود . متجاوز از - ۹۵% کانسرهای پروستات آسینارز آدنوکارسینوم است .

تشخیص هیستولوژیک کانسر پروستات

اندازه و شکل آسینی های پروستات تقریباً " همیشه در کانسر پروستات تغییر می کند ، بعضی از کانسرهای آسینی نمی سازند ، آسینی بدخیم معمولاً " توسط فقط یک لایه سلول اپی تلیوم مکعبی مفروش می شود یا ممکن است به علت تکثیر اپی تلیوم آسینارید شکل Cribriform درآید . اصطلاح پروستات تیک آدنوزیس وقتی به کار می رود که فرم دیسپلاستیک گلندولر وجود داشته باشد . بعضی پاتولوژیست ها وقتی آبنرومالیتی در اپی تلیوم آسینی دیدند بدون وجود تهاجم به استروما آنرا Corcinom insitu می خوانند در حالیکه سایر پاتولوژیست ها می گویند اینها مرحله اول کانسر مهاجم هستند . کانسر پروستات بطور شایعی به فضای اطراف پروستات تهاجم می کند . تهاجم به ایمن

فضا معیار مهمی برای تشخیص است ، اما ارزش پیش آگهی ندارد .

سلولهای کانسر پروستات پلئومورفیک هستند . هسته بزرگ ونوکلئولهای واضح ائوزینوفیلیک وکناره های سلولی نامشخص دارند . تجویز استروژن ممکن است متاپلازی اسکواموس دراپی تلیوم مجاری پروستات ایجاد نماید . آزمایشات هیستوشیمیایی ارزش کمی درکانسر پروستات دارند .

Grading Systems : اغلب سیستم های Grading درکانسر پروستات براساس ظاهر قرار گرفتن غدد بدخیم یا درجه آنها پلازی سلولهای بدخیم یا هر دو قرار دارد .

بعضی حالت های هیستولوژیک وابسته به پیش آگهی تومورنی باشد . مثلاً " فرم گلندولار درجه آنها پلازی هسته و مشخص بودن کناره های سلولی لاقل نسبتاً " وابسته به میزان مرگ ومیرکانسرنمی شود . چون تقریباً " ۵۰% کانسرهای پروستات بیشتر از یک فرم هیستولوژیک دارند ، بررسی Grading مشکل می شود و بر اساس غالب یا مغلوب بودن یک فرم هیستولوژیک طبقه بندی می شود . یکی از راه های ساده Grading تقسین آن به Well , moderately or Poorly Diff. است .

سیستم گیلسون فقط شامل درجه Glandular Diff. و ارتباط این غددها استروما با قدرت درشت نمایی کم است و شامل آنها پلازی سلولی نمی شود و با توجه به اختلاف در گریدهای مختلف آن گریدی که مقدار آن در نمونه بیشتر است ، گریده اولیه و بعدی را گریده ثانویه می گویند با نمره دادن به این روش و با توجه به اینکه ۵ گریده دارد ، امتیاز بین ۲ تا ۱۰ می شود . صمناً " می توان این را با Stage نیز همراه کرد که از یک تا ۵ است و در مجموع بین ۳ تا ۱۵ امتیاز داده می شود که تعیین کننده پیش آگهی بیماری ذکر می شود .

سیستم طبقه‌بندی مستوفی نیز آنرا به سه‌گروه تقسیم می‌کند:

- ۱- گرید I تومور به صورت غده است فقط مختصری آنرا پلازی نشان می‌دهد.
- ۲- گرید II تومور به صورت غده است ولی هسته آنرا پلازی متوسط را نشان می‌دهد
- ۳- گرید III وقتی است که تومور به شکل غده نیست و هسته نیز آنرا پلازی قابل ملاحظه دارد.

Ductal Carcinoma داکتال کارسینوماها کمتر از ۵% کانسره‌های پروستات را شامل می‌شود. طیف هیستولوژیک آن شامل آتی‌پیا؛ هیپرپلازی، کارسینوما In situ، پاپی‌لاری کارسینوما مهاجم است. چهارتوسوع اینتراداکتال کارسینوما وجود دارد. شامل:

- ۱- ترانزیشنال سل کارسینوما شامل کارسینوم سلولهای اسکواموس
- ۲- انتراداکتال ادنوکارسینوما
- ۳- داکتال کارسینوما مخلوط
- ۴- کارسینوم اندومتروئید

از نظر بالینی اسکواموس سل کارسینوما و ترانزیشنال سل کارسینوما رفتار شبیه‌بهم دارند در این موارد، اغلب سیتولوژی ادرار مثبت است وهماچسوری یافته‌شایعی می‌باشد. معمولا" تیترااسید فسفاتا زرنمال است و این تومورها به قطع اندوژن از نظر درمانی جواب نمی‌دهند.

اغلب گزارشها نشان داده‌که فرم اسکواموس و ترانزیشنال رفتارها جمعی دارند و به غدد لنفاوی و ریه متاستازهای ندولر و به استخوان متاستازهای استئولیتیک می‌دهند. تعداد زیادی از بیماران به علت بیماری فوت می‌کنند. سیستم پروستاتکتومی در مان بیماران داکتال کارسینوما محدود به پروستات است. در Stage C رادیوتراپی اثرات خوبی داشته است، زمانی که