

تشخیص، پیشگیری و ژنتیک مولکولی در سرطان پروستات

چکیده

پروستات غده‌ای گلابی شکل است که وزنش در مردان بالغ نرمال تا ۲۰ گرم می‌رسد. در کشورهای توسعه یافته سرطان پروستات دومین سرطان شایع پس از سرطان پوست و دومین سرطان کشنده پس از سرطان ریه در مردان است. چندین مطالعه تجمع خانوادگی از سرطان پروستات را نشان داده‌اند. دلیل اصلی برای این تجمع به ارث بردن ژن‌های درگیر است. سابقه‌ی ارثی سرطان پروستات عامل مهمی در ابتلا به این سرطان است. ژن گیرنده‌ی آندروژن نقش مهمی در بروز و پیشرفت سرطان پروستات دارد. همچنین ژن‌های AR، CYP17، SRD5A2، HSD3B1 و HSD3B2 در متابولیسم آندروژن و تکثیر سلولی در پروستات جایگاه ویژه‌ای دارند. تغییرات اپی ژنتیک به ویژه هیپرمتیلاسیون DNA در نواحی پروموتور نقش بسزایی در کاهش بیان ژن‌های مهم برای پیشگیری از سرطان پروستات دارند. ژن‌های مهار کننده‌ی متاستاز هم در سرطان پروستات شناخته شده‌اند.

کلیدواژگان: سرطان پروستات، تشخیص، پیشگیری، ژنتیک مولکولی.

پیشگفتار

در کشورهای توسعه یافته سرطان پروستات دومین سرطان شایع پس از سرطان پوست و دومین سرطان کشنده پس از سرطان ریه در مردان است. مطالعات اپیدمیولوژی نشان داده‌اند که عامل‌های وراثتی در بروز این بیماری در ۱۰ درصد موارد نقش دارند. بیشترین فراوانی سرطان پروستات در آفریقا و کمترین میزان آن در جمعیت آسیایی دیده می‌شود. چندین مطالعه تجمع خانوادگی از سرطان پروستات را نشان داده‌اند. دلیل اصلی برای این تجمع به ارث بردن ژن‌های درگیر است. اولین جایگاه ژنی که در ارتباط با سرطان پروستات شناخته شد جایگاه سرطان ارثی پروستات شماره ۱ (HPC1 Locus) بود. اکثر تومورهای پروستات آدنوکارسینوما هستند. عامل‌های ارثی در حدود ۱۰ درصد از موارد سرطان پروستات را شامل می‌شوند و معمولاً با شروع زودرس آن همراه هستند. در مردان افزایش سطح آندروژن همراه با افزایش خطر سرطان پروستات است.

همچنین ژن‌های AR، CYP17، SRD5A2، HSD3B1 و HSD3B2 در متابولیسم آندروژن و تکثیر سلولی در پروستات جایگاه ویژه‌ای دارند. جهش درگیرنده آندروژن تقریباً در همه‌ی موارد سرطان پروستات دیده می‌شود و راهکارهای درمانی برای این سرطان بر کاهش یا حذف اتصال تستوسترون به گیرنده آندروژن تأکید دارند. چندین ژن در بازوی کوتاه کروموزوم ۸ به عنوان نامزدی برای نقش سرکوب کنندگی تومور آزمایش شده‌اند که امیدبخش‌ترین آنها NKX3-1 می‌باشد.

این ژن در اپی تلیوم پروستات طبیعی بیان می‌شود اما در سلول‌های تومورال پروستات بیان آن کاهش یافته است. همچنین ژن PTEN بر روی کروموزوم ۱۰ در تقریباً یک سوم سرطان‌های پروستات جهش یافته است. همچنین

غیر فعال شدن ژن‌های سرکوب کننده‌ی تومور مانند CDKN2A، RB1 و TP53 که در مراحل اولیه سرطان به ندرت دیده می‌شوند معمولاً در مراحل پیشرفت تومور و متاستاز آن دیده می‌شود.

علائم هشدار دهنده‌ی اصلی سرطان پروستات عبارتند از:

- ادرار کردن پی در پی و یا دشوار
- جاری شدن ضعیف ادرار
- عدم توانایی در ادرار کردن
- بی اختیاری ادرار
- جریان منقطع و ضعیف ادرار
- وجود خون در ادرار
- خروج منی همراه با درد
- درد مداوم بخش پایین کمر
- ناتوانی جنسی

تفاوت اصلی در میزان بروز سرطان پروستات بین مردان در کشورهای توسعه یافته و در کشورهای آسیایی، انعکاسی از تفاوت‌های مهمی در شیوه‌ی زندگی آنها است. رژیم غذایی، الگوی رفتارهای جنسی، مصرف الکل و برخورد با پرتوهای فرابنفش عامل‌های مهمی در این خصوص هستند.

مردان ژاپنی از غذاهای کم چرب به همراه غذاهایی که مقدار سویی بالایی دارند استفاده می‌کنند که این نوع غذاها غلظت بالایی از فیتواستروژن دارند که فیتواستروژن موجود در سویا نقش محافظتی مهمی در سرطان پروستات را دارا است. اکثر تومورهای پروستات، آدنوکارسینوما هستند که خصوصیات مشترک زیادی با سرطان‌های شایع اپی‌تلیالی مانند سرطان پستان و کولون دارند.

یافته‌ها

عوامل متعدد ژنتیکی و محیطی در ایجاد سرطان پروستات نقش دارند.

۱. وراثت خانوادگی:

سابقه ارثی سرطان پروستات عامل مهمی در ابتلا به این سرطان است. سابقه سرطان پروستات در اعضای نزدیک و درجه اول خانواده‌ها از جمله پدر و برادر احتمال ابتلاء به آن را افزایش می‌دهد. عوامل ارثی در درصد کمی (۱۰ درصد) از موارد سرطان پروستات درگیر است و معمولاً با شروع زودرس آن همراه هستند.

۲. سن:

یکی از خصوصیات مشخص سرطان پروستات همراهی ویژه آن با دوران سالمندی است. در واقع سالخوردگی یکی از عوامل مهم خطر برای سرطان پروستات است به طوری که از هر ۹ مرد با سن بالای ۶۵ سال یک مرد به این سرطان مبتلا می‌شود.

۳. عوامل هورمونی:

هورمون‌های مردانه (آندروژن‌ها) و به ویژه دی‌هیدروکسی تستوسترون که از تستوسترون ایجاد می‌شود و فعال‌تر از آن است، نقش مهمی در رشد و گسترش سلول‌های سرطانی پروستات ایفا می‌کنند.

۴. نژاد:

چنانچه اشاره شد این سرطان در سیاه پوستان آمریکا بیشتر از هر نژاد دیگری دیده می‌شود. دقیقاً مشخص نیست که علت این تفاوت‌های نژادی مربوط به عوامل ژنتیکی، محیطی و یا ترکیبی از این دو باشد.

۵. رژیم غذایی:

حدود یک سوم افراد مبتلا به سرطان پروستات را مردان چاق تشکیل می‌دهند و در بیشتر موارد زمانی که بیماری آنان آشکار می‌شود در مراحل پیشرفته‌ای قرار دارد و به همین دلیل آنان بیشترین قربانیان این بیماری هستند. استفاده بیش از حد از چربی‌های جانوری موجب افزایش خطر ابتلا به این سرطان می‌شود.

۶. عوامل محیطی:

رژیم غذایی و عوامل محیطی نقش مهمی در سرطانی شدن غده پروستات دارند. مصرف سبزی‌ها و میوه‌ها اثر حفاظتی از بروز سرطان پروستات دارد. عوامل شیمیایی سرطان‌زا مانند تماس با کادمیوم، کودها و لاستیک‌ها شانس بروز سرطان پروستات را افزایش می‌دهند.

تشخیص سرطان پروستات

معاینه انگشتی رکتوم (Digital rectal examination) از روش‌های غربالگری تشخیصی سرطان پروستات است. در این روش پزشک از طریق مقعد، غده‌ی پروستات را معاینه می‌کند. وجود سطح خشن و نامنظم بافت از علائم هشدار دهنده سرطان پروستات محسوب می‌شود. تومورهای سرطانی آنتی‌بادی‌های مشخصی را تولید می‌کنند که ممکن است با آزمایش خون کشف شوند. یکی از این آنتی‌بادی‌ها PSA می‌باشد که حد آستانه آن بالاتر از ۴ng/ml در نظر گرفته می‌شود و معمولاً میزان آن در سرطان پروستات به مقدار قابل توجهی افزایش

می‌یابد. البته در بعضی از موارد عفونت پروستات و بزرگی خوش خیم پروستات (BPH) نیز مقدار PSA می‌تواند افزایش یابد.

نتیجه

روش‌های مرسوم پیشگیری از سرطان پروستات: بخش قابل توجهی از پیشگیری سرطان پروستات بر تغذیه متمرکز بوده که شامل کمتر مصرف کردن غذاهای چرب، استفاده بیشتر از میوه‌ها و

سبزی و ماهی می‌باشد. به علاوه پرهیز از مصرف نوشیدنی‌های الکلی و مصرف بیشتر سلنیوم و ویتامین E می‌تواند با کاهش خطر ابتلا به این سرطان همراه باشد.

علاوه بر رژیم غذایی پیشگیری دارویی نیز نقش مهمی در کاهش ابتلا به این سرطان می‌تواند داشته باشد مثلاً استفاده از داروی فیناستراید که در درمان BPH استفاده می‌شود می‌تواند احتمال بروز سرطان پروستات را تا ۲۵٪ کاهش دهد.

References:

1. Carter HB, Partin Aw. Diagnosis and staging of prostate cancer.
2. Steinberg GD. Family history and the risk of prostate cancer.
3. Sonoda T, Nagata. A case-control study of diet and prostate cancer in japan.
4. Summers K. The androgen receptor and prostate cancer.
5. Sasaki M, Tanaka Y. Methylation and Inactivation of estrogen, progesterone and androgen receptors in prostate cancer.