

■ دکتر رضا ساری مطلق

ارولوژیست و دبیر آموزشی کمیته

ارولوژیست‌های جوان انجمن

ارولوژی ایران

اپیدمیولوژی و تشخیص سرطان پروستات

چکیده

سرطان پروستات همچنان دومین سرطان شایع تشخیص داده شده در مردان است که با حدود ۱/۱ میلیون تشخیص در سال ۲۰۱۲ در جهان، حدود ۱۵٪ کل سرطان‌های تشخیص داده شده را تشکیل می‌دهد. توصیه مشخصی برای پیشگیری اختصاصی یا توصیه‌های تغذیه‌ای برای کاهش خطر ایجاد سرطان پروستات وجود ندارد.

سرطان پروستات معمولاً بر اساس معاینه انگشتی رکتال با یا بدون سطح سرمی PSA مورد شک بالینی قرار می‌گیرد. در ۱۸٪ موارد سرطان پروستات فقط با معاینه انگشتی رکتال بدون در نظر گرفتن سطح سرمی PSA مورد شک بالینی قرار می‌گیرد. توافق استاندارد در اندازه‌گیری سطح PSA وجود ندارد، PSA یک پارامتر خطی است و سطوح بالاتر نشانه احتمال بالاتر سرطان پروستات است. در حال حاضر اندیکاسیون اصلی PCA3 تعیین نیاز به بیوپسی مجدد بعد از بیوپسی اولیه منفی است، اما اثر بخشی بالینی آن بدین منظور قطعی نیست. بیوپسی پروستات تحت هدایت سونوگرافی استاندارد تشخیصی و مراقبت است.

mpMRI قبل از انجام بیوپسی مجدد در صورت شک به وجود سرطان پروستات علی‌رغم بیوپسی اولیه منفی توصیه می‌شود. بیوپسی مجدد شامل بیوپسی سیستماتیک به همراه بیوپسی هدفمند از ضایعات موجود در mpMRI است.

کلید واژگان: اپیدمیولوژی، تشخیص، سرطان پروستات.

اپیدمیولوژی و اتیولوژی

سرطان پروستات همچنان دومین سرطان شایع تشخیص داده شده در مردان است که با حدود ۱/۱ میلیون تشخیص در سال ۲۰۱۲ در جهان، حدود ۱۵٪ کل سرطان‌های تشخیص داده شده را تشکیل می‌دهد. فراوانی سرطان پروستات در اتوپسی‌ها در کل جهان تقریباً مشابه است، شیوع ۵٪ در سن کمتر از ۳۵ سال که با افزایش سن با هر دهه، شیوع آن به ۵۹٪ در سن بالای ۷۹ سال افزایش می‌یابد.

اما بروز سرطان پروستات با توجه به مناطق جغرافیایی متفاوت است. بالاترین مقدار در استرالیا، نیوزلند، آمریکای شمالی و شمال و غرب اروپا است که به علت استفاده از PSA میانگین سنی بالای آنها است. بروز آن در شرق و جنوب مرکزی آسیا پایین است. بروز سرطان پروستات در شرق و جنوب اروپا پایین است ولی به صورت مداوم در حال افزایش است.

هر چند میزان مرگ و میر در کل جهان خیلی متفاوت نیست، ولی به صورت کلی در سیاه‌پوستان بالا و در امریکا متوسط و در آسیا بسیار پایین است. به علت عدم وجود ريجستري سراسري سرطان پروستات در ایران همانند اکثر سرطان‌ها و نبود مطالعات اپیدمیولوژیک مناسب، شیوع و بروز سرطان پروستات در ایران مشخص نیست.

اتیولوژی

سابقه خانوادگی و پیش زمینه‌های نژادی با افزایش بروز سرطان پروستات همراه است. ولی فقط حدود ۹٪ سرطان‌های پروستات واقعا ارثی هستند. وقتی ۳ یا بیشتر از وابستگان یا حداقل ۲ نفر از وابستگان در سنین کمتر از ۵۵ دچار سرطان پروستات شوند ما آن را به عنوان ارثی در نظر می‌گیریم. بیماران با سرطان پروستات ارثی به طور میانگین ۶ تا ۷ سال زودتر بروز پیدا می‌کنند و لی از نظر سیر بیماری و یا شدت تهاجم آن تفاوتی ندارند.

اینکه فاکتورهای ژنتیک و محیطی چقدر در ایجاد سرطان پروستات نقش دارند کاملا مشخص نیست. با این حال موتاسیون در ژرم لاین بعضی ژن‌ها از قبیل BRCA1,2 و HOXB13 همراه با افزایش خطر بروز این بیماری است. آنالیز ژنتیکی این ژن‌ها در موارد سرطان پروستات خانوادگی قابل پیشنهاد است.

ریسک فاکتورها

هرچند مطالعات زیادی برای بررسی عوامل محیطی در ایجاد سرطان پروستات انجام شده است که در روند پیشرفت سرطان پروستات از نوع پنهان Latent به نوع بالینی clinical ممکن است نقش داشته باشند، با این حال در حال حاضر هیچ نوع رژیم غذایی یا دارویی موثر برای پیشگیری از سرطان پروستات وجود ندارد:

- ۱- سندرم متابولیک همراه با افزایش خطر ایجاد سرطان پروستات
- ۲- دیابتی‌های مصرف کننده‌های متفورمین همراه کاهش خطر تشخیص سرطان پروستات
- ۳- هیچ نوع ارتباطی بین توتال کلسترول، HDL و LDL با افزایش خطر کلی ایجاد سرطان پروستات و یا موارد با ریسک بالا وجود ندارد و مصرف استاتین‌ها منجر به کاهش خطر ایجاد سرطان پروستات نمی‌شود.
- ۴- چاقی همراه با خطر کم برای سرطان پروستات LOW GRADE اما افزایش خطر سرطان پروستات HIGH GRADE است.
- ۵- فاکتورهای غذایی:
 - الکل: مصرف زیاد الکل و همچنین عدم مصرف مطلق الکل در ارتباط با خطر بالاتر برای سرطان پروستات و مرگ ناشی از آن است
 - لبنیات: ارتباط ضعیفی بین IGF-1 و مصرف بالای پروتئین‌های محصولات لبنی و خطر ایجاد سرطان پروستات دیده شده است.
 - چربی: ارتباطی بین Omega-3 و سرطان پروستات دیده نشده است.

ارتباط بین غذاهای سرخ شده و سرطان پروستات وجود دارد.

- لیکوپین (کاروتن‌ها): ارتباط مشخص معنی دار بین مصرف لیکوپین و سایر کارتون‌ها و کاهش خطر سرطان پروستات دیده نشده است. لطفا دست از سر گوجه بردارید!

- گوشت قرمز: ارتباط مشخصی بین گوشت قرمز و حتی گوشت فرآوری شده و سرطان پروستات وجود ندارد.

- ویتامین D: مصرف خیلی کم و خیلی زیاد ویتامین دی در ارتباط با افزایش خطر سرطان پروستات و سرطان با خطر بالاست.

- سلنیوم و ویتامین E: ارتباطی با سرطان پروستات دیده نشده است.

۶- داروهای موثر بر هورمون‌ها

- مهار کننده‌های ۵ آلفا ردوکتاز: هرچند دیده شده است که مصرف این دسته داروها می‌تواند از ایجاد سرطان پروستات جلوگیری کند و یا به تاخیر بیاندازد (۲۵٪/ فقط در G/S6) باید عوارض دیگر مصرف این دسته داروها و افزایش اندک خطر سرطان پروستات پر خطر مد نظر باشد. در حال حاضر هیچ کدام از این دسته داروها جهت پیشگیری توصیه نمی‌شود.

- تستوسترون: بیماران هیپوگنادیسم که تحت درمان با تستوسترون اگزورژن هستند با افزایش خطر سرطان پروستات همراه نیستند.

۷- سایر ریسک فاکتورها: شیفت کاری شب همراه با افزایش خطر سرطان پروستات و مصرف سیگار همراه با افزایش خطر مرگ ناشی از سرطان پروستات است. افزایش دفعات انزال (بیش از ۲۱ بار در ماه در مقابل ۴-۷ بار در ماه) با کاهش ۲۵٪ سرطان پروستات کم خطر همراه است.

تشخیص بالینی

- معاینه انگشتی رکتال (Digital Rectal Examination):

اکثر سرطان‌های پروستات در ناحیه پریفرال قرار دارد و در صورتی که حجم آن بیش از ۰/۲ میلی‌لیتر باشد قابل تشخیص است. حدود ۱۸٪ سرطان‌های پروستات صرفا با DRE بدون توجه به سطح PSA قابل تشخیص هستند. یک نکته مهم اینکه در بیماری که DRE مشکوک دارد و سطح PSA کمتر از ۲ نانوگرم در میلی‌لیتر است ارزش اخباری مثبت حدود ۵-۳۰٪ است، یعنی بر خلاف بعضی نظرات اخیر مبنی بر بی ارزش بودن معاینه رکتال در سرطان پروستات با توجه به وجود PSA، معاینه رکتال می‌تواند در مواردی جهت تشخیص سرطان پروستات کاملا

کاربردی باشد.

Prostate-specific antigen.

استفاده از PSA انقلابی در تشخیص سرطان پروستات ایجاد کرد. PSA یک مارکر مخصوص به ارگان است و نه مخصوص به سرطان (organ- but not cancer-specific) پس در سایر وضعیت‌های خوش خیم از جمله بزرگی خوش خیم پروستات، پروستاتیت و سایر وضعیت‌ها می‌تواند افزایش یابد. PSA به تنهایی در مقایسه با DRE و سونوگرافی ترنس رکتال، هر کدام به تنهایی پیش بینی کننده بهتری برای سرطان پروستات است.

یادمان باشد در واقع هیچ سطح مشخص تعریف شده و استاندارد برای PSA وجود ندارد. PSA یک پارامتر ممتد هست به این معنی که هر چقدر سطح آن بیشتر باشد احتمال سرطان پروستات بیشتر است. بسیاری از بیماران با تشخیص سرطان پروستات هستند که سطح PSA پایین دارند.

PSA density :

سطح PSA تقسیم بر حجم پروستات که با سونوگرافی ترنس رکتال انجام می‌شود. هر چقدر این نسبت بالاتر باشد احتمال تشخیص سرطان پروستات با اهمیت بالینی بیشتر است.

PSA Velocity and Doubling time :

این دو زیر مجموعه PSA نقش مهم تری به عنوان پیش بینی کننده‌ی پاسخ به درمان دارند تا تشخیص اولیه آن.

PSA Velocity :

افزایش مطلق سالانه سطح PSA (ng/mL/year).

PSA Doubling time :

اندازه گیری رشد خطی سطح PSA طی زمان.

Free/total PSA ratio :

وقتی PSA در ناحیه خاکستری (Gray zone) یعنی ۱۰-۴ نانوگرم در میلی لیتر قرار دارد و DRE نرمال است در افتراق سرطان پروستات از بزرگی خوش خیم پروستات نقش دارد. تشخیص سرطان پروستات برای نسبت F/T کمتر از ۰/۱ حدود ۵۶٪ است در حالی که برای نسبت بیشتر از ۰/۲۵ فقط حدود ۸٪.

مهم است که به خاطر داشته باشیم در PSA بالاتر از ۱۰ و طی درمان سرطان پروستات این نسبت نقش بالینی ندارد.

Prostate cancer gene 3 (PCA3) :

یک (mRNA) اختصاصی پروستات است که در سدیمان نمونه

ادراری پس از ماساژ پروستات وجود دارد. این مارکر نسبت به Total PSA و fPSA در تشخیص سرطان پروستات برتری دارد.

در حال حاضر تنها اندیکاسیون انجام Progenesa urine test (نام تجاری این تست) در تعیین نیاز به بیوپسی مجدد در بیمارانی است که بیوپسی اولیه منفی دارند. با این حال اینکه چقدر از نظر بالینی موثر است نامشخص است.

نمونه برداری از پروستات

نیاز به نمونه برداری پروستات بر اساس سطح PSA و یا DRE مشکوک، سن، بیماری‌های همراه و نیاز به درمان‌های بعدی است. صرفاً با یک نمونه سطح بالای PSA نباید اقدام به نمونه برداری کرد و تکرار آزمایش چند هفته بعد در شرایط استاندارد (مثل عدم انزال، دستکاری سیستم ادراری و عفونت ادراری) در همان آزمایشگاه تکرار شود. درمان آنتی بیوتیکی قبل از چک مجدد PSA در صورت عدم حضور عفونت ادراری مشخص توصیه نمی‌شود. در حال حاضر بیوپسی ترنس رکتال پروستات تحت گاید سونوگرافی استاندارد تشخیصی است.

اندیکاسیون‌های بیوپسی مجدد پروستات پس از بیوپسی

منفی

۱- افزایش یا تداوم بالا بودن سطح PSA, DRE مشکوک که ۵-۳۰٪ خطر سرطان پروستات وجود دارد.

۲- پاتولوژی نمونه اولیه atypical small acinar proliferation باشد، در این موارد ۴۰٪ خطر سرطان پروستات وجود دارد.

۳- پاتولوژی نمونه اولیه high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) گسترده باشد، یعنی در بیش از سه نمونه وجود داشته باشد. در این موارد ۳۰٪ خطر سرطان پروستات وجود دارد.

۴- پاتولوژی نمونه اولیه تعداد کمی atypical glands درست در کنار high-grade prostatic intraepithelial neoplasia باشد در این موارد خطر ۵۰٪ سرطان پروستات وجود دارد.

۵- پاتولوژی اولیه intraductal carcinoma به عنوان تنها یافته باشد، در این موارد ۹۰٪ خطر سرطان پروستات با خطر بالا وجود دارد.

۶- یافته‌های مثبت در multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI)

سونوگرافی نمی تواند جایگزین نمونه برداری سیستماتیک شود.

چند روش آزمایشگاهی از جمله:

PCA3, the serum 4Kscore, PHI tests, (ConfirmMDx) a tissue-based epigenetic test می تواند اطلاعات بیشتری در موارد بیوپسی اولیه منفی بدهد؛ ولی در حال حاضر این تستها costeffective نیستند و به صورت معمول توصیه نمی شوند. (جدول شماره ۱).

نام تست	محل نمونه	مولکول مورد نظر	تاییدیه FDA
ProgenSA	DRE urine	lncRNA PCA3	YES
PHI	Serum	Total, free and p2PSA	YES
4Kscore Test	Serum/plasma	Total, free, intact PSA, hK2	NO
ConfirmMDX	Benign prostate biopsy	Methylated APC, RASSF1 and GSTP1	NO

جدول شماره ۱

سوال مهم اینکه چند نمونه بیوپسی در حال حاضر توصیه می شود؟

نمونه برداری شش گانه کافی نیست. برای پروستات ۳۰ تا ۴۰ گرم بیش از ۸ نمونه توصیه می شود. در کل ۱۰ تا ۱۲ نمونه بیوپسی لازم است و بیش از ۱۲ نمونه در نمونه گیری اولیه توصیه نمی شود.

- Saturation biopsy:

اینکه در نمونه برداری سچوریشن یعنی بیش از ۲۰ نمونه چقدر احتمال کشف سرطان وجود دارد بستگی به تعداد نمونه ها در نمونه برداری اولیه است و ۳۰ تا ۴۳٪ متغیر است. در این روش خطر ۱۰٪ احتباس ادراری وجود دارد. این روش به صورت ترنس پرینتال نیز قابل انجام است.

TURP یا Diagnostic transurethral resection of the prostate

به هیچ وجه جهت تشخیص سرطان پروستات توصیه نمی شود. تک دوز خوراکی یا تزریقی آنتی بیوتیکها قبل از انجام نمونه برداری توصیه می شود هرچند کینولونها در حال حاضر انتخابی هستند و سیپروفلوکساسین به اوفلوکسازین ارجحیت دارد، موارد مقاوم به این دسته دارویی رو به افزایش است.

نقش تصویر برداری

در حال حاضر سونوگرافی ترنس رکتال پروستات به تنهایی نقشی در تشخیص سرطان پروستات ندارد و بیوپسی از نواحی مشکوک در

Multiparametric magnetic resonance imaging

در مطالعاتی که همراه با رادیکال پروستاتکتومی انجام شده است مشخص شده mpMRI که شامل:

۱- T2-weighted imaging with diffusion-weighted imaging

۲- dynamic contrast-enhanced imaging

۳- and/or H1-spectroscopy است.

حساسیت خوبی در تشخیص و تعیین محل سرطانهای با $G/S \geq 7$ دارد.

در حال حاضر به لحاظ تنوریک دو استراتژی در استفاده از mpMRI قبل از نمونه برداری از پروستات وجود دارد. در استراتژی اول بیماران تحت mpMRI قبل از نمونه برداری قرار می گیرند و در صورت مثبت بودن، علاوه بر نمونه برداری از نواحی مشکوک در mpMRI به صورت سیستماتیک هم نمونه برداری می شوند و بیماران mpMRI منفی هم تحت نمونه برداری سیستماتیک قرار می گیرند. در استراتژی دوم صرفا بیماران mpMRI مثبت تحت نمونه برداری از نواحی مشکوک قرار می گیرند و بیماران mpMRI منفی دیگر تحت هیچ نمونه برداری قرار نمی گیرند. بر پایه این دو استراتژی مطالعات زیادی انجام شده یا در حال انجام است ولی استفاده از mpMRI صرفا در مراکز ریفرال و حجم بالای درمان سرطان پروستات توصیه می شود.

نتیجه گیری

سرطان پروستات یک بیماری مهم در مردان است و بروز آن وابسته به سن است. هرچند فاکتورهای ژنتیک در ارتباط با خطر سرطان پروستات است ولی مطالعات تکمیلی برای بررسی ارزش بالینی غربالگری آنها لازم است.

در حال حاضر مهارکننده های ۵ آلفا ردوکتاز جهت پیشگیری از سرطان پروستات توصیه نمی شود. سلنیوم و ویتامین E نقشی در پیشگیری سرطان پروستات ندارند. هیچ نوع توصیه قطعی برای پیشگیری اختصاصی و یا توصیه تغذیه ای که خطر ایجاد سرطان پروستات را کاهش دهد وجود ندارد. در بیماران بدون علامت تصمیم برای بیوپسی بر اساس سطح PSA و DRE هر دو با هم انجام شود.

صرفاً در مراکز ریفرال با حجم بالای درمان سرطان پروستات توصیه می‌شود.

در بیوپسی اولیه نمونه برداری از ناحیه ترنزیشن زون توصیه نمی‌شود. حداقل ۱۰ تا ۱۲ نمونه از ناحیه پریفرال تحت هدایت سونوگرافی توصیه می‌شود و حتماً پیشگیری آنتی بیوتیکی قبل از نمونه برداری انجام شود و تمام نمونه‌ها به صورت جداگانه جهت گزارش برای پاتولوژی ارسال شود.

در بیماران بدون علامت و PSA 4-10 ng/ml ارزیابی خطر از طریق نرم افزارهای تعیین ریسک و استفاده از تست‌های اضافه مثل PHI, 4K, PCA3 و تصویربرداری برای کاهش نمونه برداری‌های غیرضروری توصیه می‌شود.

انجام mpMRI در صورت شک بالینی به وجود سرطان پروستات در نمونه برداری مجدد توصیه می‌شود. طی نمونه برداری مجدد علاوه بر بیوپسی هدفمند از ضایعات موجود در mpMRI باید سیستماتیک بیوپسی نیز انجام شود. به علت نیاز به تجربه بالا در رپورت mpMRI

Reference:

1. Prostate Cancer: EAU Guideline. 2017. <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
2. Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline. 2017. [http://www.auanet.org/guidelines/clinically-localized-prostate-cancer-new-\(aua/astro/suo-guideline-2017\)](http://www.auanet.org/guidelines/clinically-localized-prostate-cancer-new-(aua/astro/suo-guideline-2017))
3. Prostate Cancer: NCCN Guideline. 2017. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp