

سرطان پروستات دومین سرطان شایع در مردان ایرانی است. علیرغم افزایش غربالگری و کاهش مداوم تعداد موارد مرگ ناشی از سرطان پروستات در طول سال‌های اخیر، این سرطان همچنان دومین علت مرگ ناشی از سرطان را در مردان تشکیل می‌دهد^(۱).

جهش در ژن‌های BRCA1 و BRCA2 خطر ابتلا و احتمال پیشرفت بیماری را در سرطان پروستات افزایش می‌دهد^(۲). خطر نسبی ابتلا به سرطان پروستات در مردان حامل جهش BRCA1، ۳/۷۵ برابر و در مردان حامل جهش BRCA2، ۸/۶ برابر است^(۳،۴). به علاوه، سرطان‌های پروستات مرتبط با جهش‌های BRCA1/2، به‌خصوص ژن BRCA2، اغلب در سن کمتری رخ می‌دهند، مهاجم‌تر و همراه با پیامدهای بالینی بدتری هستند^(۵،۶). وجود جهش BRCA2، به‌طور مستقل از درجه بدخیمی (grade)، مرحله (stage) و سطوح PSA، عامل پیش‌آگهی منفی در سرطان پروستات محسوب می‌شود^(۷). بقای اختصاصی سرطان پروستات (Cause specific survival- CSS) و بقای بدون متاستاز (Metastasis free survival) به دنبال جراحی و رادیوتراپی در مردان حامل جهش BRCA در مقایسه با سایر افراد به‌طور قابل توجهی کمتر است^(۸).

لازم به ذکر است که در میان مبتلایان به سرطان پروستات متاستاتیک کشنده، نیمی از مردان حامل جهش BRCA1/2 فاقد سابقه خانوادگی هستند^(۹). نتایج اولیه مطالعه IMPACT نشان داده است که غربالگری هدفمند سرطان پروستات در مردان حامل جهش‌های BRCA1/2 ممکن است منجر به شناسایی تومورهایی شود که با احتمال بیشتری نیازمند درمان هستند^(۱۰).

درمان تهاجمی‌تر سرطان پروستات در بیماران حامل جهش‌های BRCA1/2، به‌خصوص ژن BRCA2، ممکن است کمک کننده باشد^(۱۱).

مطالعه کوهورت PROREPAIR-B نشان داده است که جهش‌های ارثی (germline) در ژن BRCA2 اثرات مضر بر پیامدهای سرطان پروستات متاستاتیک مقاوم به عقیم کردن (castration resistant prostate cancer- CRPC) دارد که می‌تواند با نوع درمان اولیه تغییر داده شود^(۱۲). بنابراین شناسایی وضعیت BRCA2 ممکن است به انتخاب درمان اولیه CRPC کمک کند.

از سوی دیگر مطالعه‌ای بر روی سرطان پروستات مهاجم با شاخص گلیسون (Gleason Score) بیشتر از ۸ نشان داده است که تومورهای دارای جهش در هر دو نسخه ژن BRCA2، الگوی جهش‌های سوماتیک پیچیده و بسیار خاصی دارند و میزان جهش‌های سوماتیک در آن‌ها بسیار زیاد است. به‌علاوه در این مطالعه نشان داده شد که تنها نیمی از تومورهای دارای جهش هر دو نسخه ژن BRCA2، حامل جهش ارثی هستند و بقیه موارد جهش این ژن به صورت سوماتیک رخ می‌دهد^(۱۳).

اهمیت انجام آزمایش BRCA در مردان مبتلا به سرطان پروستات

آزمایش BRCA می‌تواند به تعیین درمان مردان مبتلا به سرطان پروستات و همچنین شناسایی اعضای از خانواده که در معرض خطر هستند، کمک کند. این آزمایش بر روی نمونه خون یا نمونه تومور قابل انجام می‌باشد. شناسایی جهش‌های ژن BRCA می‌تواند پیامدهای بسیار مهمی برای بیمار و جامعه داشته باشد.

۱- آزمایش BRCA می‌تواند در خصوص پیش‌آگهی سرطان اطلاعات ارائه کند.

۲- آزمایش BRCA می‌تواند امکان استفاده زودتر از درمان‌های بر پایه پلاتینوم (platinum-based) را مطرح سازد. نشان داده شده است که اختلال در ژن‌های ترمیم DNA، از جمله BRCA1/2، پیش‌بینی کننده پاسخ‌دهی به شیمی درمانی بر پایه پلاتینوم در بیماران مبتلا به CRPC است^(۱۴، ۱۵).

۳- آزمایش BRCA می‌تواند امکان انجام آزمایش ژنتیکی پیش‌بینی کننده و پیشنهاد انجام غربالگری و جراحی کاهش دهنده خطر را برای اعضای از خانواده که در معرض خطر هستند، در اختیار بگذارد. با توجه به افزایش خطر سرطان پروستات در مردان حامل جهش BRCA2 و بروز سرطان در سن کمتر و با میزان مرگ و میر بیشتر، توصیه می‌شود که در این افراد غربالگری PSA از سن ۴۰ سالگی به صورت سالانه انجام شود^(۱۶).

جهش‌های BRCA ممکن است ارثی (germline) یا اکتسابی (سوماتیک) باشند. جهش‌های سوماتیک ارثی نیستند و بدون سابقه خانوادگی رخ می‌دهند. جهش‌های سوماتیک در تومور سرطانی ایجاد می‌شوند. جهش‌های سوماتیک فقط از طریق آزمایش تومور شناسایی می‌شوند. جهش‌های ارثی (germline) را هم از راه آزمایش خون و هم از راه آزمایش تومور می‌توان شناسایی کرد^(۱۷).

اهمیت آزمایش BRCA بر روی تومور

به دلیل حساسیت بیشتر تکنیک مورد استفاده در آزمایش BRCA بر روی تومور، توانایی شناسایی جهش‌های BRCA1/2 هم سوماتیک و هم ارثی (germline) وجود دارد. بنابراین، این آزمایش شناسایی جهش در بیماران مبتلا به سرطان پروستاتی را فراهم می‌سازد که ممکن است ناشناخته باقی بمانند.

آزمایش BRCA را برای همه بیماران مبتلا به سرطان پروستات متاستاتیک انجام دهید^(۱۸). نتایج این آزمایش می‌تواند بهترین برنامه درمانی را برای بیمار شما مطرح کند و امکان پذیر بودن پیامدهای متفاوتی را برای او فراهم سازد.

References:

1. The Global Cancer Observatory, May, 2019. International Agency for Research on Cancer (IARC), World Health Organization.
2. Castro E, Eeles R. The role of BRCA1 and BRCA2 in prostate cancer. *Asian J Androl.* 2012;14(3):409414-.
3. Leongamornlert D, Mahmud N, et al; UKGPCS Collaborators. Germline BRCA1 mutations increase prostate cancer risk. *Br J Cancer.* 2012;106(10):16971701-.
4. Kote-Jarai Z, Leongamornlert D, et al; UKGPCS Collaborators. BRCA2 is a moderate penetrance gene contributing to young-onset prostate cancer: implications for genetic testing in prostate cancer patients. *Br J Cancer.* 2011;105(8):12301234-.
5. Tryggvadottir L, Vidarsdottir L, et al. Prostate cancer progression and survival in BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(12):929935-.
6. Gallagher DJ, Gaudet MM, et al. Germline BRCA mutations denote a clinicopathologic subset of prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2010;16(7):21152121-.
7. Castro E, Goh C, et al. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31(14):17481757-.
8. Castro E, Goh C, et al. Effect of BRCA mutations on metastatic relapse and cause-specific survival after radical treatment for localised prostate cancer. *Eur Urol.* 2015;68(2):186193-.
9. Na R, Zheng SL, et al. Germline Mutations in ATM and BRCA12/ Distinguish Risk for Lethal and Indolent Prostate Cancer and are Associated with Early Age at Death. *Eur Urol.* 2017; 71(5): 740-747
10. Bancroft EK, Page EC, et al; IMPACT Collaborators. Targeted prostate cancer screening in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the initial screening round of the IMPACT study. *Eur Urol.* 2014;66(3):489499-.
11. Bratt O, Loman N. Clinical management of prostate cancer in men with BRCA mutations. *Eur Urol.* 2015;68(2):194195-.
12. Castro E, Romero-Laorden N, et al. PROREPAIR-B: A Prospective Cohort Study of the Impact of Germline DNA Repair Mutations on the Outcomes of Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2019; 37(6): 490503-.
13. Decker B, Karyadi DM, et al. Biallelic BRCA2 Mutations Shape the Somatic Mutational Landscape of Aggressive Prostate Tumors. *Am. J. Hum. Genet.* 2016; 98(5): 818-829.
14. Pomerantz MM, Spisak S, et al; The association between germline BRCA2 variants and sensitivity to platinum-based chemotherapy among men with metastatic prostate cancer. *Cancer.* 2017; 123(18): 3532-3539.
15. Cheng HH, Pritchard CC, et al; Clinical management of prostate cancer in men with BRCA mutations. *Eur Urol.* 2015; 68(2):194195-.
16. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Prostate Cancer Early Detection V.2.2019. © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2019. To view the most recent and complete version of the guideline, go online to NCCN.org.
17. Raymond VM, Gray SW, Roychowdhury S, et al. Clinical Sequencing Exploratory Research Consortium Tumor Working Group. Germline findings in tumor-only sequencing: points to consider for clinicians and laboratories. *J Natl Cancer Inst.* 2015; 108(4).
18. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Prostate Cancer V.2.2019. © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2019. To view the most recent and complete version of the guideline, go online to NCCN.org.