

مشاوره ژنتیک سرطان

www.ketab.ir



تألیف و گردآوری:

الهام کریمی دهکردی

هانیه آذری

محبوبه زارعی

زیر نظر آقای دکتر غلامرضا خمیسی پور

دانشیار دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

سرشناسه	: کریمی دهکردی، الهام، ۱۳۷۳-
عنوان و نام پدیدآور	: مشاوره ژنتیک سرطان/تالیف و گردآوری الهام کریمی دهکردی، هانیه آذری، محبوبه زارعی؛ زیر نظر غلامرضا خمیسی پور.
مشخصات نشر	: تهران: انتشارات حانون، ۱۴۰۰.
مشخصات ظاهری	: ۱۸۶ ص. مصور، جدول، نمودار.
شابک	: 978-622-7731-87-3
وضعیت فهرست نویسی	: فیبا
یادداشت	: کتابنامه.
موضوع	: سرطان -- ژنتیک
موضوع	: Cancer -- Genetic aspects
موضوع	: مشاوره ژنتیک
موضوع	: Genetic counseling
شناسه افزوده	: آذری، هانیه، ۱۳۷۳-
شناسه افزوده	: زارعی، محبوبه، ۱۳۶۹-
شناسه افزوده	: خمیسی پور، غلامرضا، ۱۳۴۷-
رده بندی کنگره	: RC ۲۶۸/۴
رده بندی دیویی	: ۶۱۶/۹۹۴۰۲۳
شماره کتابشناختی ملی	: ۸۴۶۷۶۶۴



انتشارات حانون
HANOON PUBL

مشاوره ژنتیک سرطان

ناشر: انتشارات حانون

تالیف و گردآوری: الهام کریمی دهکردی، هانیه آذری، محبوبه زارعی، زیر نظر دکتر غلامرضا

خمیسی پور

صحافی: حانون

نوبت چاپ: اول

تاریخ انتشار: ۱۴۰۰

شابک: ۹۷۸-۶۲۲-۷۷۳۱-۸۷-۳

تیراژ: ۱۰۰۰ نسخه

قیمت: ۶۰۰۰۰۰ ریال

فهرست مطالب

۱۱	مقدمه
۱۲	انواع ژن‌هایی که باعث سرطان می‌شوند:
۱۴	نقش مشاور ژنتیک
۱۵	چرا باید به مشاور ژنتیک سرطان مراجعه کرد؟
۱۹	سرطان‌های گلیوما
۱۹	معرفی:
۲۰	مقیاس درجه‌بندی (GRADING SCALE):
۲۱	تشخیص غیر ژنتیکی:
۲۱	روش‌های تشخیص بیوشیمیایی: (غیرتهاجمی)
۲۲	روش‌های تشخیص ژنتیکی:
۲۳	بروتکل تشخیصی گلیوماها:
۲۵	روش‌های تشخیص ژنتیکی و پاسخ به درمان:
۲۶	سندرم‌های مرتبط با سرطان:
۲۳	معرفی:
۳۴	تبولوزی:
۳۵	روشهای تشخیص غیر ژنتیکی:
۳۶	روشهای تشخیص ژنتیکی:

۳۶	 پروتکل تشخیصی سرطان های سروگردن:
۴۱	 HNSCC خانوادگی
۲۳	 CRITERIA برای شناسایی OSCC خانوادگی:
۴۴	 رفرنس:
۴۵	 سرطان تیروئید
۴۵	 اپیدمیولوژی
۴۶	 موارد ریسک خطر
۴۶	 روش های تشخیصی که امروزه کاربرد دارند
۴۷	 سرطان تیروئید بایلاری (PTC):
۴۸	 تغییرات ژنتیکی:
۴۹	 تشخیص افتراقی در سرطان تیروئید بایلاری (PTC):
۵۱	 سرطان تیروئید فولیکولی (FTC):
۵۲	 تغییرات ژنتیکی:
۵۳	 بیومارکرهای غیرتهاجمی در FTC
۵۵	 تشخیص افتراقی در سرطان تیروئید فولیکولار (FTC):
۵۵	 سرطان تیروئید مدولاری (MTC)
۵۹	 مشاوره ی ژنتیک
۶۱	 تشخیص افتراقی در سرطان تیروئید مدولاری (MTC):
۶۷	 رفرنس
۶۹	 سرطان تخمدان
۶۹	 مقدمه:
۷۰	 سرطان تخمدان با منشا اپیتلیال :
۷۵	 ژنتیک در سرطان تخمدان
۸۳	 تشخیص افتراقی سرطان تخمدان:
۸۳	 توصیه و نتیجه گیری

۹۱.....	سرطان کلیه.....
۹۱.....	مقدمه.....
۹۲.....	تشخیص افتراقی.....
۹۲.....	نرخ بقا.....
۹۳.....	انواع سرطان کلیه.....
۹۸.....	ریسک فاکتورها.....
۹۹.....	تشخیص سرطان کلیه.....
۹۹.....	بیومارکرهای ادراری سرطان کلیه.....
۱۰۰.....	بیومارکرهای ادراری (پروتئین ماتریکس هسته ای).....
۱۰۰.....	بیومارکرهای ادراری پروتئین ماتریکس خارج سلولی.....
۱۰۰.....	بیومارکرهای ادراری اکوابورین.....
۱۰۱.....	بیومارکر ادراری ادیوفیلین.....
۱۰۱.....	بیومارکرهای سرمی.....
۱۰۳.....	TARGET THERAPY در سرطان کلیه.....
۱۰۳.....	STAGING.....
۱۰۵.....	نوراث.....
۱۰۵.....	جد زمانی به مشاوره ی ژنتیک نیاز است ؟.....
۱۰۶.....	سندرم های مرتبط با RCC.....
۱۱۲.....	آزمایش های ژنتیکی برای سرطان.....
۱۱۳.....	آزمایش ژنتیک.....
۱۱۴.....	هایپر متیلاسیون های شایع در تومور سارسورها.....
۱۱۵.....	مشاوره ی ژنتیک.....
۱۱۶.....	رسم شجره.....
۱۱۶.....	تعیین نیاز آزمایش ژنتیک.....
۱۱۷.....	آزمایش ژنتیک.....

مقدمه

سرطان این بیماری اسرار آمیز، شاید بزرگترین معضل تاریخ بشر باشد که قرن‌هاست دانشمندان از رازی تا ابن سینا همچنین دانشمندان معاصر، همه را به چالش کشانده است. تعداد مبتلایان به سرطان چنان زیاد است که هر کدام از ما به عنوان بیمار، عضو خانواده و یا یک دوست بالاخره یکبار با آن روبرو شده و یا خواهیم شد. در حال حاضر سرطان‌ها یکی از مسائل مهم و اصلی بهداشت و درمان در ایران و تمام دنیا می باشد. در کشور ما، اهمیت این بیماری در حال افزایش است و به عنوان سومین علت مرگ و میر و دومین گروه بزرگ از بیماری‌های مزمن و غیرقابل انتقال، بهداشت و درمان کشور را تحت تاثیر خود قرار داده است.

پیش گیری بسیاری از سرطان‌ها مقدور و تشخیص زودرس با هدف درمان قطعی در بسیاری از سرطان‌ها میسر است. یک سوم سرطان‌ها مشروط به تشخیص سریع و زود هنگام، بالقوه درمان پذیر می باشند.

سرطان بیماری است که از تکثیر غیر طبیعی سلول‌های بدن آغاز می گردد. بدن انسان از میلیون‌ها سلول ساخته شده است که با یکدیگر بافت‌ها و اندام‌های مختلف را می‌سازند. ژن‌های درون هر سلول به آن دستورهای لازم را صادر می‌کنند. گاهی اوقات این دستورات در یک سلول از نظم طبیعی خود خارج شده و منجر به رفتار غیر طبیعی سلول می‌گردد و با گذشت زمان این گروه از سلول‌های غیر طبیعی می‌توانند در خون

یا سیستم ایمنی گردش کرده یا تبدیل به توده یا تومور بدخیم یا سرطان شوند. در واقع سلول های بدن در طی یک روند تنظیم یافته از بین میروند و سلول های جدید جای آنها را می گیرند گاهی اوقات این روند طبیعی از تنظیم خارج شده و سلول های فرسوده از بین نمی روند و تشکیل توده ای را می نمایند که می توانند تبدیل به تومور بدخیم یا سرطان شوند.

سرطانها به دلیل تجمع تغییرات ژنتیکی و اپی ژنتیکی ایجاد می شوند. تغییرات ژنتیکی در اثر پیری ، مواد شیمیایی جهش زا ، اشعه ماوراء بنفش و عوامل دیگر ایجاد می شود. در حالی که تغییرات اپی ژنتیکی عمدتاً ناشی از افزایش سن و التهاب مزمن است. تجمع و الگوهای تغییرات در سلولهای طبیعی میزان مواجهه قبلی و سابقه زندگی ما را منعکس می کند. اکثر تغییرات تجمعی در سرطان به عنوان "مسافر"^۱ در نظر گرفته می شوند، اما تجمع آنها با جهش های اصلی یا "راننده"^۲ سرطان ارتباط دارد. با این حال، پیشرفت های تکنولوژی اخیر اندازه گیری جهش های نقطه ای نادر را امکان پذیر کرده است و مطالعات نشان داده است که سطوح تجمع آنها در واقع با خطر سرطان ارتباط دارد. وقتی سطوح تجمع متیلاسیون ناهنجار DNA و جهش های نقطه ای با هم ترکیب شوند ، پیش بینی خطر حتی دقیق تر می شود. هنگامی که سطوح بالایی از تغییرات تجمع می یابند ، بافت خطر بالایی برای ابتلا به سرطان و یا حتی سرطان های متعدد دارد و به عنوان "زمینه سرطان زایی" در نظر گرفته می شود .

انواع ژن هایی که باعث سرطان می شوند:

تغییرات ژنتیکی که به سرطان کمک می کند ، بر سه نوع اصلی ژن ها تأثیر می گذارد-پروتوآنکوژن ها ، ژن این تغییرات گاهی اوقات "محرک" سرطان نامیده

^۱ Passenger

^۲ Driver

می‌شوند مهار کننده های تومور و ژن های ترمیم کننده DNA.

پروتئوکوزن ها در رشد و تقسیم طبیعی سلول ها نقش دارند. با این حال ، هنگامی که این ژن ها به روش های خاصی تغییر می کنند یا بیشتر از حالت عادی فعال می‌شوند، ممکن است به ژن های سرطان زا (یا آنکوزن ها) تبدیل شوند و به سلول‌ها اجازه دهند که در مواقعی که باید رشد را متوقف کنند همچنان رشد کنند و زنده بمانند.

ژن های سرکوب کننده تومور نیز در کنترل رشد و تقسیم سلولی نقش دارند. سلولهای با تغییرات خاص در ژنهای سرکوب کننده تومور ممکن است به صورت کنترل نشده تقسیم شوند.

ژنهای ترمیم DNA در رفع DNA آسیب دیده نقش دارند. سلولهای دارای جهش در این ژنها تمایل به ایجاد جهشهای اضافی در ژنهای دیگر و تغییرات کروموزومهای آنها مانند تکرار و حذف قسمتهای کروموزوم دارند. این جهش ها در کنار هم ممکن است باعث سرطانی شدن سلول ها شوند.

مکانیسم های اپی ژنتیک برای توسعه طبیعی و حفظ الگوهای بیان ژن مخصوص یافت در پستانداران ضروری است. اختلال در فرآیندهای اپی ژنتیکی می تواند منجر به تغییر عملکرد ژن و تبدیل سلولی بدخیم شود. تغییرات جهانی در چشم انداز اپی ژنتیک مشخصه بارز سرطان است. شروع و پیشرفت سرطان ، که به طور سنتی به عنوان یک بیماری ژنتیکی در نظر گرفته می شد ، اکنون با ناهنجاری های ژنتیکی همراه با تغییرات اپی ژنتیکی همراه است. پیشرفت های اخیر در زمینه اپی ژنتیک سرطان ، برنامه ریزی مجدد گسترده ای از هر یک از اجزای ماشین اپی ژنتیک در سرطان از جمله متیلاسیون DNA ، تغییرات هیستون ، موقعیت نوکلئوزومی و RNA های غیر کد

کننده ، به ویژه بیان microRNA را نشان داده است. ماهیت برگشت پذیر انحرافات اپی ژنتیکی منجر به ظهور زمینه امیدوارکننده ای از درمان اپی ژنتیک شده است که با تأیید اخیر FDA بر سه داروی اپی ژنتیک برای درمان سرطان در حال پیشرفت است.

همانطور که دانشمندان در مورد تغییرات مولکولی منجر به سرطان اطلاعات بیشتری کسب کردند ، دریافتند جهش های خاصی معمولاً در بسیاری از انواع سرطان رخ می دهد. در حال حاضر بسیاری از درمان های سرطان موجود است که جهش های ژنی موجود در سرطان را مورد هدف قرار می دهد. تعدادی از این درمانها را می توان برای هر فردی که دارای سرطان جهش یافته است استفاده کرد ، صرف نظر از اینکه سرطان در کجا شروع به رشد کرده است.

حدود ۵-۱۰ درصد از تمام سرطان ها قابل توارث و فامیلی می باشند به این معنی که جهش های مسبب سرطان در یک فرد می تواند به خویشاوندان دیگر نیز منتقل می شود. افرادی که یکی از این ژن های غیر طبیعی را به ارث می برند احتمال بسیار بیشتری در سنین پایین تر و یا در طول عمر خود به سرطان مبتلا می شوند

یک مشاور ژنتیک معتبر می تواند به شما در درک خطر ابتلا به سرطان ارثی کمک کند. سرطان ارثی هر سرطانی است که در اثر تغییر ارثی در یک ژن ایجاد می شود. "به ارث برده" به این معنی است که این تغییر ژنتیکی ، که جهش در سلول های رده ی زایا رخ داده است، می تواند از والدین به فرزندان در خانواده منتقل شود.

نقش مشاور ژنتیک

یک مشاور ژنتیک می تواند خطر ابتلا به انواع خاصی از سرطان را بر اساس سابقه پزشکی خانواده شما ارزیابی کند. آنها همچنین توضیح می دهند که کدام آزمایش

ژنتیکی می تواند اطلاعات بیشتری در مورد میزان خطر شما به شما بدهد..

تصمیم گیری درباره اینکه آیا باید آزمایش ژنتیک انجام دهید تا اطلاعات بیشتری در مورد خطر سرطان ارثی خود داشته باشید ، پیچیده است. مشاور شما فرایند آزمایش را توضیح می دهد ، اینکه آزمایشات چه کارهایی می توانند انجام دهند و چه کارهایی نمی توانند انجام دهند و چگونه کار می کنند. شما همچنین در مورد چگونگی تأثیر نتایج آزمایش بر احساسات ، سلامت روان و خانواده خود بحث خواهید کرد. این اطلاعات می تواند به شما کمک کند تصمیم بگیرید که آیا آزمایش ژنتیک برای شما مناسب است یا خیر.

سرطان های شایع در ارتباط با سابقه فAMILIلی عبارتند از پستان ، روده بزرگ ، تخمدان ، پروستات ، سرطان های غدد درون ریز. سرطان کلیه و مجاری ادراری

چرا باید به مشاور ژنتیک سرطان مراجعه کرد؟

برخی از انواع سرطان در خانواده ها مشاهده می شود. اگر در سنین جوانی سرطان رخ داده ، دو یا چند سرطان جداگانه وجود دارد یا چندین نفر از اعضای خانواده مبتلا به سرطان بوده اند ، احتمالاً باید در مورد مشاوره ژنتیک و شاید آزمایش ژنتیک فکر کرد.

یک مشاور ژنتیکی سرطان سابقه سلامت خانواده شما را ارزیابی می کند و در مورد خطرات سرطان ارثی و همچنین غربالگری و مدیریت افرادی که در معرض خطر بیشتری هستند صحبت می کند. اگر آزمایش ژنتیک در دسترس است ، مشاور در مورد آزمایشات به شما می گوید و به شما کمک می کند تا تصمیم بگیرید که آیا آزمایش برای شما مفید است یا خیر.

اگر سرطان داشته اید ، آزمایش ژنتیک ممکن است برای شما و تیم پزشکی شما

برای تصمیم گیری در مورد مدیریت سرطان مفید باشد. اگر سرطان نداشته اید ، می تواند به شما در درک خطر ابتلا به سرطان و خطرات سایر اعضای خانواده کمک کند.

در هر دو مورد ، آزمایش ژنتیک ممکن است به شما و تیم پزشکی شما در تصمیم گیری در مورد غربالگری سرطان و روش های پیشگیری از سرطان کمک کند. همچنین می تواند اطلاعات مفیدی را در مورد خطرات سرطان برای اعضای خانواده شما ارائه دهد.

یک مشاور ژنتیک همچنین می تواند شما را برای حمایت از منابع برای افراد مبتلا به سرطان ، افزایش احتمال ابتلا به سرطان یا سابقه خانوادگی سرطان معرفی کند.

به عنوان مثال ، اگر آزمایش نشان دهد فرد در معرض خطر بالای سرطان است ، ممکن است مشاور در مورد بهزیاری و راه های مدیریت آن صحبت کند. اینها ممکن است شامل تغییر شیوه زندگی ، تشخیص روش های غربالگری ، مراقبت از علائم و نشانه های سرطان ، داروهای برای کاهش خطر ابتلا به سرطان یا حتی جراحی پیشگیرانه باشد. بسیاری از این مسائل نیاز به مهارت یک مشاور متخصص دارد. افزایش خطر ابتلا به سرطان ، به ویژه برای کودکان ، می تواند ترسناک باشد. مشاور راه های مقابله با این بیماری و همچنین ترس ها و نگرانی های خاص شما را بررسی می کند. نحوه بحث درباره نتایج آزمون و منظور آنها از نظر سایر اعضای خانواده ، موضوع کلیدی دیگری است که به آن پرداخته خواهد شد.

مشاوره ژنتیک علاوه بر دانش و مهارت و تجربه مشاور، نیاز به همکاری و حوصله زیاد مشاوره گیرنده دارد. در کلینیک مشاوره ژنتیک بر اساس جدیدترین یافته های علمی، در جریان یک فعالیت مستمر، ابتدا جمع آوری کامل اطلاعات، انجام شده و سپس در صورت نیاز، آزمایشات لازم درخواست می شود. پس از بدست آوردن همه اطلاعات لازم،

مشاوره گیرنده و در برخی موارد اعضای خانواده وی جهت ارائه اطلاعات و توضیحات و بحث و بررسی در مورد سؤالات مربوطه دعوت می شوند.

مراحل مشاوره ژنتیک عبارتند از:

الف- ترسیم شجره نامه خانوادگی: پزشک مشاور قبل از انجام هرگونه آزمایش یا اقدام درمانی، شجره نامه کاملی از وضعیت خانوادگی بیمار ترسیم می کند. در این شجره نامه به ابتلای اعضای خانواده به سرطان، نوع سرطان، سن ابتلا، زنده و یا مرده بودن مبتلایان و نیز الگوی ژنتیکی انتقال بیماری، توجه می شود.

ب- تعیین میزان احتمال ناقل بودن: پزشک مشاور بر اساس شجره نامه ترسیم شده، احتمال ارثی بودن این سرطان در این خانواده و احتمال ناقل بودن هر یک از اعضای مورد نظر مشخص می کند.

ج- توصیه به انجام آزمایش ژنتیکی: بر طبق آخرین تحقیقات، چنانچه در محاسبات بعمل آمده از طریق بررسی شجره نامه، احتمال ناقل بودن فرد بیش از ۱۰٪ تخمین زده شود، توصیه می شود که آزمایش ژنتیکی جهت قطعی شدن ناقل بودن فرد به عمل آید. برای انجام این آزمایش ۱۰ سی سی خون از یکی از افراد مبتلا به سرطان در فامیل فرد مورد نظر، گرفته شده و آزمایشات مربوطه انجام می شود. چنانچه پاسخ این آزمایش منفی باشد، این بدین معنی است که زن های سرطان مورد نظر در این خانواده وجود ندارند و هیچیک از افراد خانواده ناقل این جهش ها نمی باشند و دیگر هیچ آزمایش دیگری برای کنترل تک تک اعضای خانواده نیاز نخواهد بود. ولی اگر پاسخ این آزمایش مثبت باشد، می بایست هریک از اعضای خانواده (افراد سالم) که لازم است وضعیت خود را از نظر ناقل بودن بداند، مجدداً با گرفتن ۱۰ سی سی خون آزمایش شود تا اطمینان حاصل شود که آنان این زن را از والدین خود دریافت کرده اند یا خیر (چون احتمال

اینکه هر فرد ژن مربوطه را از هر یک از والدین خود به ارث ببرد ۵۰ درصد است).

د- انجام توصیه های لازم در صورت ناقل بودن: در صورتی که نتیجه این آزمایش در مورد فردی مثبت و او ناقل باشد، بسته به مورد، لازم است در مورد کارهایی که باید فرد برای پیشگیری از ابتلای به سرطان انجام دهد توضیحات کاملی ارائه می شود و در نهایت با استفاده از تصمیمات فرد ناقل، اقدامات بعدی تنظیم می گردد. عواقب روانی آموزش خطر ابتلا به سرطان برای یک فرد؛ صرف نظر از نوع سرطان و گزینه های پیگیری، می تواند قابل توجه باشد. متخصصین ژنتیک و مشاوران ژنتیکی نقش بسیار حیاتی در مورد پیامدهای کاربردی و روانی شاخص های آزمایشات و کاهش اضطراب ایفا می کنند.

هدف ما در این کتاب معرفی جدیدترین روش های مشاوره ی ژنتیک سرطان و گروه های هدف درگیر در سرطان می باشد.