مقـاله مروری

عفـونت، التهـاب و سـرطان پروستـات

سولماز اوحدیان مقدم[1]، عرفان امینی[2]، علی نوروزی[3]، محسن آیتی[2]، حسن جمشیدیان[2]، محمد رضا نوروزی[2*]

[1] دکترای تخصصی میکروب شناسی پزشکی، مرکز تحقیقات سرطانهای دستگاه ادراری تناسلی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

[2] متخصص اورولوژی، مرکز تحقیقات سرطانهای دستگاه ادراری تناسلی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

[3] دانشجوی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

* نشانی نویسنده مسئول: تهران، بلوار کشاورز – بیمارستان امام خمینی – مرکز تحقیقات سرطانهای دستگاه ادراری تناسلی
فاکس: ۰۲۱۶۶۹۰۳۰۶۳
نشانی الکترونیک:
mrnowroozi@tums.ac.ir

چکیده

سرطان پروستات از شایع ترین سرطانها و عامل مرگ و میر و عوارض قابل توجهی برای مردان در تمام دنیا می باشد. گزارشات متعددی نشان داده اند که بروز سرطان پروستات در حال افزایش بوده و در دهه های آینده این میزان بیشتر نیز خواهد شد. در سال های اخیر برای درک نقش التهاب در سرطان پروستات مطالعات زیادی صورت گرفته است. امروزه نقش التهاب عود کننده و یا مزمن در ایجاد بسیاری از سرطان های انسانی مثل مری، معده، کبد، روده بزرگ و مثانه به اثبات رسیده است و اخیرا نیز برخی، مطالعات، ارتباط التهاب و سرطان پروستات را مطرح نموده اند. تشکیل تومور در پروستات با فاکتورهای متعددی در ارتباط می باشد. شواهد تجربی و بالینی نیز ارتباط بین التهاب و سرطان پروستات را مطرح می نمایند. در این مقاله سعی بر آن است تا به نقش احتمالی التهاب و عفونت در ایجاد سرطان پروستات پرداخته شود.

واژگان کلیدی: سرطان پروستات، التهاب، عفونت

مقدمه

سرطان پروستات شایع ترین سرطان و دومین علت مرگ ناشی از سرطان در مردان ایالات متحده آمریکا (۱) و عامل مهم تهدید سلامت، مرگ و میر و عوارض قابل توجهی برای مردان در تمام دنیا می باشد(۲). اگرچه سرطان پروستات بیشتر در مردان مسن دیده می شود، اما مطالعات نشان می دهند که یک سوم مردان در دهه های ۳۰ و ۴۰ زندگی دارای شواهدی هیستولوژیکال برای آدنوکارسینومای پروستات هستند (۳). ایجاد تومور در پروستات با فاکتورهای متعددی مثل سن، نژاد، رژیم غذایی، وراثت و محیط در ارتباط می باشد (۴). علاوه بر این، التهاب نیز عاملی مهم در بیماریهای پروستات بوده و ممکن است در افزایش رشد سلول های توموری نقش داشته باشد (۵). به نظر می رسد سرطان پروستات تا حدی با ژنتیک نیز در ارتباط باشد، اما عوامل محیطی هم در این امر دخیل هستند. افزایش سرطان پروستات در مردانی که از مناطقی با شیوع کم این بیماری به مناطق پرشیوع غربی مهاجرت می نمایند شاهدی بر این مدعا است (۶).

آناتومی پروستات

پروستات غده ای در سیستم تناسلی مردان است که تولید مایعی می نماید که به حمل و نقل اسپرم کمک می کند. پروستات اندازه ای در حدود یک گردو داشته و در جلوی راست روده و درست در زیر مثانه قرار دارد (۷). غده پروستات از سه ناحیه متمایز: ناحیه مرکزی (Central Zone)، ناحیه بینابینی (Transitional Zone) و ناحیه پریفرال (Peripheral Zone) تشکیل شده است. اجماع عمومی بر این است که هایپرپلازی خوش خیم پروستات Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) در TZ ایجاد می شود، اما پروستاتیت و سرطان اکثرا در PZ رخ می دهند. ناحیه CZ در پروستات به ندرت دچار بدخیمی می گردد(۸). علائم غالب BPH و سرطان پروستات با پرولیفراسیون گسترده سلول های گلاندولار پروستات شناخته می شود، در حالیکه پروستاتیت غالبا یک بیماری مرتبط با التهاب است. شروع اختلالات در پروستات در درجه اول با افزایش سن مرتبط است که حساسیت بافت پروستات به آسیب یا عفونت بیشتر شده و منجر به افزایش پاسخ التهابی می گردد (۱۱-۹).

اتیولوژی سرطان پروستات

همانند سایر سرطان ها، در سرطان پروستات نیز تجمع تغییرات ژنتیک و اپی ژنتیک منجر به غیر فعال شدن ژن های سرکوبگر تومور شده و انکوژن ها فعال می شوند (۱۳ و ۱۲). اگرچه تغییرات ژنتیک و اپی ژنتیک برای درک ما از چگونگی ایجاد سرطان پروستات مهم هستند، اما سوال کلیدی این است که چرا سرطان پروستات شیوع بالایی دارد؟ مهمترین ریسک فاکتور مورد قبول برای ایجاد سرطان پروستات بالا رفتن سن می باشد. اما عوامل متعددی برای پاسخ به این سوال باید در نظر گرفته شوند. یکی از این موارد انتخابی بودن شدید سرطان پروستات در میان سایر اندام های دستگاه تناسلی ادراری است (۱۴). دومین موضوع که در این مورد بی پاسخ مانده است، تنوع جغرافیایی در بروز سرطان پروستات می باشد؛ چراکه طبق مطالعات صورت گرفته بروز مرگ و میر در آسیای شرقی و جنوب شرقی بسیار پایین است (۱۵). از طرفی مشاهده شده است که میزان ابتلا به سرطان پروستات در میان مردان چینی و ژاپنی که به کشورهای غربی سفر می نمایند بسیار بالاتر از مردان هم نسلشان می باشد (۱۶) که از تاثیر محیط بر ایجاد سرطان پروستات حمایت می نماید. مسئله دیگر انتخابی بودن شدید ناحیه ای در پروستات است که سرطان در آن ایجاد می گردد. اکثر ضایعات سرطانی در ناحیه محیطی غده پروستات رخ می دهند و در ناحیه ترنزیشن بروز سرطان کمتر است، در حالیکه در ناحیه مرکزی تقریبا هیچ سرطانی دیده نمی شود (۹).

التهاب و سرطان پروستات

التهاب عود کننده و یا مزمن در ایجاد بسیاری از سرطان های انسانی مثل مری، معده، کبد، روده بزرگ و مثانه دخیل می باشد (۱۷). اما اینکه التهاب بافت داخل پروستات با بروز کانسر پروستات ارتباط دارد یا نه هنوز مشخص نشده است (۱۸). تقریبا تمام این بدخیمی ها با یک عامل عفونی و یا مواجهه محیطی خاص در ارتباط هستند. تصور می شود که التهاب بدون در نظر گرفتن علت آن بروز سرطان را از طرق زیر تحریک می نماید: ایجاد تخریب در ژنوم و سلول (۳)، تحریک جایگزینی سلولی (۱۹) و ایجاد یک ریز محیط بافتی غنی از سایتوکین ها و فاکتورهای رشد که می توانند تکثیر سلولی، رگ زایی An-giogenesis و ترمیم سلولی را افزایش دهند (۲۲-۲۰). شیوع سرطان پروستات و التهاب پروستات در ایالات متحده آمریکا و کشورهای غربی اپیدمیک می باشد (۲۳). در طول سال ها به نقش التهاب در سرطان پروستات توجه چشمگیری شده است. از آنجا که در بیوپسی پروستات لنفوسیت های ارتشاحی وجود دارند، گفته می شود کمیت ارتشاح سلول های ایمنی ممکن است به پیش بینی بروز سرطان پروستات کمک نماید (۲۵ و۲۴). برای بررسی های بیشتر در این زمینه می توان از مدل های حیوانی برای التهاب پروستات استفاده نمود (۲۶).

عوامل بروز التهاب پروستات

در اکثر موارد علت التهاب پروستات روشن نیست. منابع بالقوه متعددی برای شروع این پدیده وجود دارند که شامل عفونت‌ها، ریفلاکس ادراری، رژیم غذایی، استروژن ها یا ترکیبی از دو یا چند عامل می باشند. به علاوه هریک از این عوامل می توانند منجر به از بین رفتن تحمل ایمنی و ایجاد یک واکنش خود

ایمنی در پروستات گردند (۹).

شواهدی برای عفونت های پروستات در پروستات بالغین

التهاب مزمن پروستات ناشی از عفونت در مردان جوان، به عنوان بیماری پروستاتیت مزمن باکتریال نامیده می شود. سندروم بالینی پروستاتیت هتروژن بوده و با توافق National Institutes of Health (NIH) به چهارگروه دسته بندی می گردد. که تنها سه گروه اول با ایجاد علامت در مردان همراه هستند:

۱) پروستاتیت حاد باکتریایی، ۲) پروستاتیت مزمن باکتریایی، ۳) پروستاتیت/ Chronic Plevic Pain Syndrome (CPPS) و ۴) التهاب بدون علامت پروستات (یعنی ارتشاح سلول های التهابی در بافت پروستات به طور مشخصی با علائم بالینی مرتبط نیستند) (۲۷). برخی شواهد اپیدمیولوژیک موید ارتباط پروستاتیت علامتدار با خطر سرطان پروستات می باشد (۲۸ و ۲۶)، اما نگرانی هایی نیز در مورد مطالعات کنترل-موردی پروستاتیت که شامل سوگرایی هایی مثل سوگرایی تشخیصی می باشند نیز وجود دارند. از آنجا که پروستاتیت با افزایش سطح PSA در ارتباط است، اگر مردی به علت علائم پروستاتیت نزد پزشک مراجعه نماید و مقادیر PSA وی نیز افزایش داشته باشد، احتمالا برای سرطان پروستات مورد غربالگری قرار خواهد گرفت. انجام یک تحلیل جامع بر نقش اثر التهاب در شروع و یا پیشرفت سرطان پروستات، بعلت شیوع بالای التهاب پروستات در بسیاری از بیمارانی که علائم ندارند و یا التهاب در آنها قابل تشخیص نیست، مشکل می باشد. به عبارت دیگر تنها بخش کوچکی از التهاباتی که در پروستات افراد بالغ رخ می دهند علامت دار بوده و یا باعث مراجعه به پزشک می گردند (۲۹).

اکثر التهابات بدون علامت در پروستات به عنوان التهاب مزمن دسته بندی می شوند (برای مثال وجود ارتشاحات سلول های التهابی مونوسیت و یا لنفوسیت)، اگرچه التهاب حاد نیز با شیوع پایینتری مشاهده می گردد (۹). التهاب حاد معمولا با ارتشاح نوتروفیل ها اثبات می شود که به طور کلاسیک شاخصی برای بروز عفونت حاد می باشد. می توان چنین استدلال نمود که حضور نوتروفیل ها در نمونه های پروستاتکتومی از مردانی که تحت درمان سرطان پروستات قرار گرفته اند، می تواند به علت پاسخ علیه باکتری های روده ای باشد که درزمان بیوپسی ترانس رکتال تشخیصی قبلی به پروستات راه یافته اند. البته این مسئله همیشه صادق نیست و می تواند ناشی از التهاب حاد در نمونه های بیوپسی پروستات نیز باشد (۳۱ و ۳۰). التهاب حاد حتی در نمونه های اتوپسی پروستات نیز مشاهده می شود (۳۲). تئوری دیگر این است که ترشحات پروستات حاوی کموکین هایی نظیر IL-8 (۳۳) می باشند که یک فعال کننده قوی برای جذب نوتروفیل بوده و آسیب به اپیتلیوم پروستات و بدنبال آن نشت ترشحات پروستات می تواند یک عامل التهابی قدرتمند باشد. علت دیگر برای شیوع بالای التهاب حاد در پروستات بالغین عفونت های باکتریال هستند (۲۹).

پاسخ التهابی سیستمیک، پیش آگهی سرطان

تشخیص میزان و درجه بدخیمی سرطان ها بسیار حائز اهمیت است، چرا که درمان های مختلف باید بر اساس ویژگی های تومور و شدت بیماری تعیین شوند. تحقیقات نشان داده اند که علائم عمومی مستقل از تومور مانند کاهش وزن و وضعیت عملکردی بیمار می توانند پیش بینی مناسبی از سرانجام تومور به ما بدهند. در این میان، پاسخ های التهابی سیستمیک نیز از اهمیت ویژه ای برخوردار می باشند. همچنین اخیرا ثابت شده است که این پاسخ ها در مقایسه با کاهش وزن و عملکرد، عوامل مهم تر و تاثیرگذارتری برای پیش بینی مسیر سرطان هستند. تحقیقاتی مبتنی بر ضایعات خوش خیم نشان داده اند که التهاب سیستمیک، باعث اختلال در سیستم ایمنی می شوند. به طور مثال فعالیت عوامل دفاع غیراختصاصی (شامل نوتروفیل ها و ماکروفاژ ها) به طور قابل ملاحظه ای افزایش یافته که به انتشار تومور در بدن کمک می کند؛ و یا در کار گلبول های سفید دخیل در ایمنی سلولی (شامل لنفوسیت ها) اختلال ایجاد می شود. همچنین سیتوکین های پیش التهابی آزاد شده از سلول ها باعث رشد تومور می شوند. ترکیب این اثرات، باعث تشکیل یک دستگاه نمره دهی برای پیش بینی وضعیت سرطان شده است. در این دستگاه از فاکتور هایی مانند Neutrophil lymphocyte ratio (NLR) یا نسبت C-reactive protein (پروتئین های تنظیم کننده ی التهاب سیستمیک) به آلبومین (که در التهاب های سیستمیک کاهش می یابد) استفاده می شود. برای نمونه، مقدار بالاتر NLR، می تواند نشان دهنده ی بدخیم تر بودن سرطان باشد. همچنین NLR نشان دهنده ی وضعیت عمومی پاسخ ایمنی بدن به التهاب و از عوامل مهم در تعیین سیر سرطان است.

کورپورا آمیلاسه در پروستات

کورپورا آمیلاسه Corpora amylacea پروستاتیک، اجسام کوچکی هستند که از مقادیر کم تا هزاران عدد در بافت پروستات مردان بالغ دیده می شوند. اگرچه وجود آن ها از سال ۱۷۷۰ تا کنون شناسایی شده است، اما اطلاعات نسبتا کمی در مورد ساختار و پروسه بیوژنز آن ها مشخص شده است. احتمالا کورپورا آمیلاسه پیش ساز سنگ های کلسیفیه calculi در پروستات هستند که با شیوع پایین تری در پروستات ایجاد می شوند. در مطالعه ای که در سال ۲۰۰۹ با روش کرماتوگرافی مایع با کارایی بالا (HPLC) به همراه طیف سنجی جرمی Tandem Mass Spectrometry (LC/MS/MS) برای آنالیز جامع ترکیبات پروتئینی کورپورا آمیلاسه و Calculi انجام شد، گزارش کردند که پروتئین های غالب سازنده

آن‌ها پروتئین‌هایی بودند که در التهاب حاد دخیل بوده و حاوی گرانول های نوتروفیل بودند (۳۴). به طور خاص شایع‌ترین پروتئینی که شناسایی گردید پروتئینی به نام لاکتوفرین بود که عضوی از خانواده پروتئین های ترنسفرین است و در ساختار ترشحات معمول بدن مثل شیر، بزاق و اشک یافت می شود. لاکتوفرین یک پروتئین متصل شونده به آهن است که معمولا به علت نقش آن در ایمنی ذاتی به عنوان یک مولکول باکتریسید (کشنده باکتری) شناخته می شود. سایر پروتئین هایی که در این مطالعه شناسایی شدند شامل S100، A8، A9، میلوپراکسیداز، و آلفا دفنسین ها بودند که همگی (به همراه لاکتوفرین) پروتئین های التهابی حاد بوده و محتوی گرانول های نوتروفیل هستند و نقش بسیار مهمی را در دفاع علیه عفونت های باکتریایی ایفا می نمایند. محققان نتیجه گیری نمودند که احتمالا کورپورا آمیلاسه نمایانگر بقایای وقایع التهابی گذشته در پروستات به علت عفونت های باکتریال باشند (۳۴).

در حمایت از این نظریه مطالعات متعددی در مورد توانایی کشت باکتری هایی نظیر اشرشیاکلی و گونه های سودوموناس از Calculi پروستاتیک انجام شده است (۳۸-۳۵). یک مطالعه در این مورد وجود S100A8 and S100A9 و نیز وجود DNA و پروتئین های اشرشیا کلی در نمونه های کورپورا آمیلاسه را اثبات نمود (۳۹). مطالعه جدید دیگری وجود اثرات باکتریال را در Calculi با استفاده از میکروسکوپ الکترونی اسکنینگ (SEM) نشان داد (۴۰). به علت شکل کروی و الگوی خوشه ای باکتریال و imprint ها در سنگ های پروستات احتمال داده شده که ارگانیسم های آلوده کننده استافیلوکوکوس ها بوده اند (۴۰). جالب توجه است که گونه های استافیلوکوکی، قبلا نیز به عنوان عوامل ایجاد کننده پروستاتیت شناسایی و از نمونه های پروستاتکتومی جدا شده بودند (۴۱). در واقع ساختارهایی مشابه کورپورا آمیلاسه ممکن است به عنوان یک محرک برای التهاب در پروستات عمل نمایند و می توانند اغلب باعث ایجاد ترومای فیزیکی به اپیتلیوم غددی و یا التهاب مزمن کانونی اطراف آن گردد. اینکه آیا التهاب مرتبط با بیوژنز کورپورا آمیلاسه می تواند بروز سرطان پروستات در ارتباط باشد یا نه هنوز مشخص نیست. مطالعات قبلی در این زمینه نتایجی جداگانه داشته اند (۳۶و۴۴-۴۲). البته بسیاری از این مطالعات با روش هایی صورت گرفته اند که کورپورا آمیلاسه را در ناحیه پریفرال پروستات که سرطان در آن ناحیه ایجاد می شود تشخیص نداده اند (۴۰). در نهایت با اینکه امروزه شواهدی قوی دال بر این وجود دارند که کورپورا آمیلاسه با رخدادهای التهابی در پروستات مرتبط می باشد، اما اینکه بیوژنز یا وجود کورپورا آمیلاسه مستقیما با پروسه بروز سرطان ارتباط دارد یا نه مشخص نشده است (۲۹).

التهاب و سرطان پروستات نقش PIA (Proliferative Inflammatory atrophy)

از نظر بافت شناسی اکثر ضایعاتی که شامل ارتشاح التهابی مزمن یا حاد در پروستات هستند با اپیتلیوم آتروفیک و آتروفی فوکال اپیتلیالی مرتبط می باشند (۴۷-۴۵). احتمالا آتروفی فوکال اپیتلیالی در پروستات افراد مسن بالاتر باشد (۴۸ و ۴۵) و اغلب بخش بزرگی از ناحیه پریفرال یعنی جایی که آتروفی اغلب در آنجا رخ می دهد را در بر می گیرد (۴۹). در مطالعات مورفولوژیکال تبدیل بین اپیتلیوم آتروفیک و آدنوکارسینوما مشاهده شده است (۵۱ و ۵۰ و ۴۵). در نمونه های بافتی از بیمارانی با BPH که در ناحیه ترنزیشن پروستات ایجاد می شود، بطور مشخص نواحی با تعداد زیادی از سلول های التهابی مزمن دیده می شوند. در این نواحی، تقریبا در تمامی موارد به نظر می رسد که اپیتلیوم آتروفیک باشد و نشان می دهد که این نواحی را می توان به عنوان PIA در ناحیه ترنزیشن در نظر گرفت. از طرفی نشان داده شده است که مسیرهای مولکولار نیز در ضایعات PIA تغییر می نمایند. برای مثال محصولات پروتئینی سه ژن سرکوبگر تومور پروستات یعنی(۲۷) NKX3 و CDKN1B که p27 را کد می نماید و فسفاتاز و همولوگ tensin (PET) (۲۳و۱۸) در ضایعات آتروفی فوکال کمتر بیان (Down regulate) می شوند. این ژن ها در اپیتلیوم نرمال پروستات به میزان بالایی بیان می شوند و اغلب در PIN و سرطان پروستات یا وجود ندارند و یا کاهش یافته اند.

در بیوپسی های پروستات، غالباً در نمونه های رادیکال پروستاتکتومی و بافت های برداشته شده در درمان BPH التهاب وجود دارد. همچنین، ارتشاح سلول های التهابی اغلب در داخل و اطراف کانون آتروفی یافت می شوند که توسط یک شاخص پرولیفراتیو افزایش یافته مشخص می شوند. این کانون ها PIA نامیده می شوند و ممکن است پیش سازهای سرطان پروستات زودرس باشند و یا یک محیط مطلوب برای ایجاد سرطان را نشان دهند. مطالعات اپیدمیولوژیکی به صورت غیر مستقیم نقش التهاب مزمن را در بروز سرطان پروستات از طریق مطالعات بر روی فاکتورهای التهابی و ضد التهابی بررسی نموده اند. با مطالعه در مورد عفونت های منتقله از راه جنسی (STIs)، پروستاتیت بالینی، مارکرهای ژنتیکی التهاب و پاسخ به عفونت، ارتباط التهاب اینتراپروستاتیک و سرطان پروستات مورد بررسی قرار می گیرد (۲۹).

عوامل عفونی

ارگانیسم‌های پاتولوژیک متعددی باعث عفونت پروستات و القای پاسخ التهابی در آن می شوند. این عوامل شامل ارگانیسم های منتقله از راه جنسی مثل نایسریا گونوره آ (۵۲)، کلامیدیا تراکوماتیس (۵۳)، تریکوموناس واژینالیس (۵۴)، ترپونما پالیدوم (۵۵) و باکتری هایی که از راه های غیرجنسی منتقل می شوند مثل پروپیونی باکتریوم

آکنه (۵۶) می باشند. همچنین برخی از باکتری ها به عنوان علت پروستاتیت باکتریال حاد و مزمن شناخته می شوند. از جمله مهم ترین آن ها ارگانیسم های گرم منفی مثل اشرشیاکلی هستند (۵۷). اگرچه هریک از این پاتوژن ها در پروستات دیده شده اند اما میزان شیوع و بروز هر یک از آن ها متفاوت است. برای مثال ترپونما پالیدوم یک علت نادر پروستاتیت گرانولوماتوز می باشد که دارای الگوی نادر التهابی در پروستات می باشد. در دوران قبل از کشف و استفاده آنتی بیوتیک ها در سال های قبل از ۱۹۳۷، میزان بالایی از سایر عفونت های منتقله از راه جنسی (به طور غالب سوزاک) باعث التهاب جدی پروستات و یا آبسه های پروستات می گردید (۵۲). اگرچه از زمان معرفی آنتی بیوتیک ها این میزان به حد بسیار زیادی کاهش یافته اما عفونت بدون علامت و التهاب پروستات می تواند رخ دهد (۵۸).

برخی ویروس‌ها مانند CMV، HSV2، HPV و HHV8 نیز می توانند پروستات را آلوده نمایند (۶۱-۵۹)، که البته میزان و چگونگی آلودگی پروستات و اینکه آیا پاسخ التهابی ایجاد می کند یا نه به میزان زیادی ناشناخته مانده است. مطالعات اپیدمیولوژیک متعددی در مورد (STIs) Sexual Transmitted Infections و سرطان پروستات انجام شده است. اما آنچه که به مطالعات در مورد ارتباط بین التهاب و سرطان پروستات وزن بیشتری می دهد، داده هایی است که نشان می دهند خطر سرطان پروستات در افرادی که از عوامل ضد التهابی استفاده می نمایند به میزان ۲۰-۱۵% از سایرین کمتر است (۶۴-۶۲).

شواهد تجربی و مدل های حیوانی

مدل های موشی عفونی و پروستاتیت طولانی مدت

اغلب بین عفونت اولیه با عامل میکروبی، ایجاد التهاب مزمن و ایجاد سرطان، زمانی طولانی (چندین سال) وجود دارد. این سناریو توضیح می دهد که التهاب مزمن می تواند در پروستات مردان برای سال های متمادی بدون علامت باقی بماند. در سایر ارتباطات شناخته شده بین عفونت ها و سرطان ها، معمولا عامل عفونی برای ایجاد التهاب وجود دارد و زمانی که سرطان ایجاد می شود، این عوامل عفونی قابل تشخیص است، هرچند برای سرطان پروستات این امر صادق نیست. بنابراین به نظر می رسد عفونت های پروستات که در سنین جوانی ایجاد می شوند، ممکن است التهاب مزمنی را القا نمایند که برای ماه ها یا حتی سال ها بعد از عفونت اولیه باقی بمانند و احتمالا مستقل از وجود مداوم عامل عفونی می باشند. شواهد این فرضیه در مدل های حیوانی عفونت پروستات که از باکتری پروپیونی باکتریوم آکنه استفاده نموده اند، توضیح داده شده است. این باکتری به عنوان عامل اتیولوژیک در آکنه پوستی (آکنه وولگاریس) و سایر شرایط التهابی مثل اندوکاردیت و عفونت های بعد از جراحی در نظر گرفته می شود (۶۵). این سویه اولین بار در ارتباط با التهاب پروستات و سرطان در سال ۲۰۰۵ گزارش گردید (۶۶) و چندین مطالعه دیگر نیز وجود این باکتری را در نمونه های پروستات گزارش نموده اند (۶۹-۶۷ و ۴۱). این مطالعات یک ارتباط مثبت بین آکنه و یا آنتی بادی های پلاسما برای پروپیونی باکتریوم آکنه و بروز سرطان پروستات را نشان دادند و نتایج نیز در مطالعات اپیدمیولوژیکی متعددی مورد آزمایش قرار گرفتند (۷۲-۷۰). به علاوه مطالعات آزمایشگاهی نشان دادند که این باکتری قادر به القای یک پاسخ التهابی قوی در رده های سلولی پروستات می باشد (۷۴و۷۳و۶۹). در مطالعه ای که با روش Multi Locus Sequence Typing (MLST) بر روی نمونه های پروپیونی باکتریوم آکنه که از پروستاتکتومی رادیکال به دست آمده بودند نشان دهنده تفاوت سویه های ایزوله شده از گروه بیمارانی با سرطان پروستات و سویه هایی که با فلور ادراری و یا عفونت های فرصت طلب در ارتباط بودند با سویه های پروپیونی باکتریوم آکنه فلور نرمال پوست بودند (۶۷). این یافته ممکن است نشانگر این باشد که راه ورود عوامل عفونی مرتبط با سرطان پروستات از طریق مجرای پروستاتی می باشد.

نتیجه گیری و مسیرهای آینده

با وجود این واقعیت که موضوع التهاب و سرطان پروستات برای سال های متمادی مورد پژوهش قرار گرفته است ، اما هنوز هیچ عامل عفونی که به تنهایی ارتباط قطعی با ایجاد سرطان پروستات داشته باشد، اثبات نشده است. علیرغم این واقعیت، شواهدی دال بر نقش برخی از عفونت های پروستات از طریق القای التهاب مزمن طولانی مدت در روند سرطان زایی وجود دارد. به طور کلی ممکن است که یک پاتوژن که تا به حال شناسایی نشده است در پروستات بیماران سرطانی دیده شود و یا امکان دارد که التهاب مزمن که در پروستات بیماران سرطانی مشاهده می شود سالها قبل از ایجاد سرطان آغاز شده باشد و ارتباطی به شیوع بالای عامل عفونی نداشته باشد. این فرضیه با مطالعات اخیر که عفونت های پروستات به علت پروپیونی باکتریوم آکنه را در مدل های جوندگان توصیف می نمایند هم خوانی دارد (۷۶ و ۷۵).

مطالعات متعددی نیز بر اهمیت مواجهه قبلی با عوامل میکروبی منتقله از راه جنسی و سابقه عفونت پروستاتیک در تاریخچه طبیعی سرطان پروستات تاکید نموده اند. تحقیقات آینده نگر بیشتری به همراه بررسی مارکرهای سرولوژیکی عوامل عفونی یا مارکرهای پیش بینی کننده التهاب مزمن باید صورت گیرند تا مسیر احتمالی عفونت مزمن و تکرار شونده در اتیولوژی سرطان پروستات روشن گردد.

مراجع

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. CA Cancer J Clin. 2016;66(1):7-30.

2. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, Ghafoor A, Samuels A, Ward E, et al. Cancer statistics, 2004. CA Cancer J Clin. 2004;54(1):8-29.

3. Sakr WA, Grignon DJ, Crissman JD, Heilbrun LK, Cassin BJ, Pontes JJ, et al. High grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) and prostatic adenocarcinoma between the ages of 20-69: an autopsy study of 249 cases. In Vivo. 1994;8(3):439-43.

4. Karan D, Thrasher JB, Lubaroff D. Prostate cancer: genes, environment, immunity and the use of immunotherapy. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2008;11(3):230-6.

5. Karan D, Dubey S. From Inflammation to Prostate Cancer: The Role of Inflammasomes. Adv Urol. 2016;2016:3140372.

6. Lee J, Demissie K, Lu SE, Rhoads GG. Cancer incidence among Korean-American immigrants in the United States and native Koreans in South Korea. Cancer Control. 2007;14(1):78-85.

7. Omabe M, Ezeani M. Infection, inflammation and prostate carcinogenesis. Infect Genet Evol. 2011;11(6):1195-8.

8. Cohen RJ, Shannon BA, Phillips M, Moorin RE, Wheeler TM, Garrett KL. Central zone carcinoma of the prostate gland: a distinct tumor type with poor prognostic features. J Urol. 2008;179(5):1762-7.

9. De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S, Xu J, Grönberg H, Drake CG, Nakai Y, Isaacs WB, Nelson WG. Inflammation in prostate carcinogenesis. Nat Rev Cancer. 2007;7(4):256-69.

10. Sciarra A, Mariotti G, Salciccia S, Autran Gomez A, Monti S, Toscano V, et al. Prostate growth and inflammation. J Steroid Biochem Mol Biol. 2008;108(3-5):254-60.

11. Vasto S, Carruba G, Candore G, Italiano E, Di Bona D, Caruso C. Inflammation and prostate cancer. Future Oncol. 2008;4(5):637-45.

12. Gonzalgo ML, Isaacs WB. Molecular pathways to prostate cancer. J Urol. 2003;170(6 Pt 1):2444-52.

13. Shand RL, Gelmann EP. Molecular biology of prostate-cancer pathogenesis. Curr Opin Urol. 2006;16(3):123-31.

14. Bostwick DG. Urologic Surgical Pathology. Bostwick, DG.; Eble, JN., editors. Mosby: St. Louis; 1997. p. 423-456.

15. Hsing AW, Tsao L, Devesa SS. International trends and patterns of prostate cancer incidence and mortality. Int J Cancer. 2000;85(1):60-7.

16. Peto J. Cancer epidemiology in the last century and the next decade. Nature. 2001;411(6835):390-5.

17. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. Nature. 2002;420(6917):860-7.

18. Platz EA, De Marzo AM. Epidemiology of inflammation and prostate cancer. J Urol. 2004;171(2 Pt 2):S36-40.

19. Nelson WG, De Marzo AM, Isaacs WB. Prostate cancer. N Engl J Med. 2003;349(4):366-81.

20. Hussain SP, Hofseth LJ, Harris CC. Radical causes of cancer. Nat Rev Cancer. 2003;3(4):276-85.

21. Ames BN, Gold LS, Willett WC. The causes and prevention of cancer. Proc Natl Acad Sci U S A. 1995;92(12):5258-65.

22. Cerutti PA, Trump BF. Inflammation and oxidative stress in carcinogenesis. Cancer Cells. 1991;3(1):1-7.

23. Nelson W, Sfanos K, DeMarzo A, Yegnasubramanian S. Prostate Inflammation and Prostate Cancer. In: Klein EA, Jones JS, editors. Management of Prostate Cancer. Humana Press;. pp: 103-115; 2013

24. Martinon F, Tschopp J. Inflammatory caspases and inflammasomes: master switches of inflammation. Cell Death Differ. 2007;14(1):10-22.

25. Davis BK, Wen H, Ting JP. The inflammasome NLRs in immunity, inflammation, and associated diseases. Annu Rev Immunol. 2011;29:707-35

26. Palapattu GS, Sutcliffe S, Bastian PJ, Platz EA, De Marzo AM, Isaacs WB, Nelson WG. Prostate carcinogenesis and inflammation: emerging insights. Carcinogenesis. 2005;26(7):1170-81.

27. Krieger JN, Nyberg L Jr, Nickel JC. NIH consensus definition and classification of prostatitis. JAMA. 1999;282(3):236-7.

28. Dennis LK, Lynch CF, Torner JC. Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer. Urology. 2002;60(1):78-83.

29. Sfanos KS, Isaacs WB, De Marzo AM. Infections and inflammation in prostate cancer. Am J Clin Exp Urol. 2013;1(1):3-11.

30. Okada K, Kojima M, Naya Y, Kamoi K, Yokoyama K, Takamatsu T, et al. Correlation of histological inflammation in needle biopsy specimens with serum prostate- specific antigen levels in men with negative biopsy for prostate cancer. Urology. 2000;55(6):892-8.

31. Rowe EW, Laniado ME, Walker MM, Anup P. Incidental acute prostatic inflammation is associated with a lower percentage of free prostate-specific antigen than other benign conditions of the prostate: a prospective screening study. BJU Int. 2006;97(5):1039-42.

32. Delongchamps NB, de la Roza G, Chandan V, Jones R, Sunheimer R, Threatte G, Jumbelic M, Haas GP. Evaluation of prostatitis in autopsied prostates--is chronic inflammation more associated with benign prostatic hyperplasia or cancer? J Urol. 2008;179(5):1736-40.

33. Li SP, Meng SY, Li R. Clinical evaluation of four cytokines in serum and prostatic fluid in chronic abacterial prostatitis. Zhonghua Nan Ke Xue. 2006;12(1):25-7.

34. Sfanos KS, Wilson BA, De Marzo AM, Isaacs WB. Acute inflammatory proteins constitute the organic matrix of prostatic corpora amylacea and calculi in men with prostate cancer. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009;106(9):3443-8.

35. Thomas BA, Robert JT. Prostatic calculi. The Journal of Urology. 1927;18(5):470-93.

36. Finkle AL. The relationship of antecedent genito-urinary infections to the development of prostatic calculi and carcinoma. Bull N Y Acad Med. 1953;29(7):585-6.

37. Eykyn S, Bultitude MI, Mayo ME, Lloyd-Davies RW. Prostatic calculi as a source of recurrent bacteriuria in the male. Br J Urol. 1974;46(5):527-32.

38. Meares EM Jr. Infection stones of prostate gland. Laboratory diagnosis and clinical management. Urology. 1974;4(5):560-6.

39. Yanamandra K, Alexeyev O, Zamotin V, Srivastava V, Shchukarev A, Brorsson AC, et al. Amyloid formation by the pro-inflammatory S100A8/A9 proteins in the ageing prostate. PLoS One. 2009;4(5):e5562.

40. Dessombz A, Méria P, Bazin D, Daudon M. Prostatic stones: evidence of a specific chemistry related to infection and presence of bacterial imprints. PLoS One. 2012;7(12):e51691.

41. Sfanos KS, Sauvageot J, Fedor HL, Dick JD, De Marzo AM, Isaacs WB. A molecular analysis of prokaryotic and viral DNA sequences in prostate tissue from patients with prostate cancer indicates the presence of multiple and diverse microorganisms. Prostate. 2008;68(3):306-20.

42. Golden M, Abeshouse BS. Prostatic calculi and neoplasm. Sinai Hosp J (Balt). 1952;1(1):20-8.

43. Cristol DS, Emmett JL. The incidence of coincident prostatic calculi, prostatic hyperplasia and carcinoma of the prostate gland. Journal of the American Medical Association. 1944;124(10):646-.

44. Kovi J, Rao MS, Heshmat MY, Akberzie ME, Jackson MA, Ogunmuyiwa TA. Incidence of prostatic calcification in blacks in Washington, D.C., and selected African cities. Correlation of specimen roentgenographs and pathologic findings. Cooperative Prostatic Research Group. Urology. 1979;14(4):363-9.

45. Pascale M, Pracella D, Barbazza R, Marongiu B, Roggero E, Bonin S, et al. Is human papillomavirus associated with prostate cancer survival? Dis Markers. 2013;35(6):607-13.

46. Whitaker NJ, Glenn WK, Sahrudin A, Orde MM, Delprado W, Lawson JS. Human papillomavirus and Epstein Barr virus in prostate cancer: Koilocytes indicate potential oncogenic influences of human papillomavirus in prostate cancer. Prostate. 2013;73(3):236-41.

47. Rogler A, Rogenhofer M, Borchardt A, Lunz JC, Knoell A, Hofstaedter F, et al. P53 codon 72 (Arg72Pro) polymorphism and prostate cancer risk: association between disease onset and proline genotype. Pathobiology. 2011;78(4):193-200.

48. Sutcliffe S, Viscidi RP, Till C, Goodman PJ, Hoque AM, Hsing AW, et al. Human papillomavirus types 16, 18, and 31 serostatus and prostate cancer risk in the Prostate Cancer Prevention Trial. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2010;19(2):614-8.

49. Delany-Moretlwe S, Chikandiwa A, Gibbs J. Human papillomavirus infection and disease in men: Impact of HIV. Southern African Journal of HIV Medicine. 2013;14(4):183-8.

50. Sfanos KS, Aloia AL, De Marzo AM, Rein A. XMRV and prostate cancer--a 'final' perspective. Nat Rev Urol. 2012;9(2):111-8.

51. Sfanos KS, Isaacs JT. The "infectious" nature of human prostate cancer: a cautionary note. Oncotarget. 2011;2(4):281-3.

52. Pelouze PS. Gonorrhea in the male and female: a book for practitioners. WB Saunders compnay; 1941.

53. Poletti F, Medici MC, Alinovi A, Menozzi MG, Sacchini P, Stagni G, et al. Isolation of Chlamydia trachomatis from the prostatic cells in patients affected by nonacute abacterial prostatitis. J Urol. 1985;134(4):691-3.

54. Gardner WA Jr, Culberson DE, Bennett BD. Trichomonas vaginalis in the prostate gland. Arch Pathol Lab Med. 1986;110(5):430-2.

55. Thomson L. Syphilis of the prostate. Am J Syphilis. 1920;4:323-41.

56. Cohen RJ, Shannon BA, McNeal JE, Shannon T, Garrett KL. Propionibacterium acnes associated with inflammation in radical prostatectomy specimens: a possible link to cancer evolution? J Urol. 2005;173(6):1969-74.

57. Bushman W. Prostatic Diseases. Lepor, H., editor. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 2000. p. 550-557.

58. Handsfield HH, Lipman TO, Harnisch JP, Tronca E, Holmes KK. Asymptomatic gonorrhea in men. Diagnosis, natural course, prevalence and significance. N Engl J Med. 1974;290(3):117-23.

59. Strickler HD, Goedert JJ. Sexual behavior and evidence for an infectious cause of prostate cancer. Epidemiol Rev. 2001;23(1):144-51.

60. Zambrano A, Kalantari M, Simoneau A, Jensen JL, Villarreal LP. Detection of human polyomaviruses and papillomaviruses in prostatic tissue reveals the prostate as a habitat for multiple viral infections. Prostate. 2002;53(4):263-76.

61. Samanta M, Harkins L, Klemm K, Britt WJ, Cobbs CS. High prevalence of human cytomegalovirus in prostatic intraepithelial neoplasia and prostatic carcinoma. J Urol. 2003;170(3):998-1002.

62. Platz EA, Rohrmann S, Pearson JD, Corrada MM, Watson DJ, De Marzo AM, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of prostate cancer in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005;14(2):390-6.

63. Mahmud S, Franco E, Aprikian A. Prostate cancer and use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: systematic review and meta-analysis. Br J Cancer. 2004;90(1):93-9.

64. Chan JM, Feraco A, Shuman M, Hernández-Díaz S. The epidemiology of prostate cancer--with a focus on nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Hematol Oncol Clin North Am. 2006;20(4):797-809.

65. Jakab E1, Zbinden R, Gubler J, Ruef C, von Graevenitz A, Krause M. Severe infections caused by Propionibacterium acnes: an underestimated pathogen in late postoperative infections. Yale J Biol Med. 1996;69(6):477-82.

66. Cohen RJ, Shannon BA, McNeal JE, Shannon T, Garrett KL. Propionibacterium acnes associated with inflammation in radical prostatectomy specimens: a possible link to cancer evolution? J Urol. 2005;173(6):1969-74.

67.Mak TN, Yu SH, De Marzo AM, Brüggemann H, Sfanos KS. Multilocus sequence typing (MLST) analysis of Propionibacterium acnes isolates from radical prostatectomy specimens. Prostate. 2013;73(7):770-7.

68. Alexeyev O, Bergh J, Marklund I, Thellenberg-Karlsson C, Wiklund F, Grönberg H, Bergh A, Elgh F. Association between the presence of bacterial 16S RNA in prostate specimens taken during transurethral resection of prostate and subsequent risk of prostate cancer (Sweden). Cancer Causes Control. 2006;17(9):1127-33.

69. Fassi Fehri L, Mak TN, Laube B, Brinkmann V, Ogilvie LA, Mollenkopf H, et al. Prevalence of Propionibacterium acnes in diseased prostates and its inflammatory and transforming activity on prostate epithelial cells. Int J Med Microbiol. 2011;301(1):69-78.

70. Sutcliffe S, Giovannucci E, Isaacs WB, Willett WC, Platz EA. Acne and risk of prostate cancer. Int J Cancer. 2007;121(12):2688-92.

71. Severi G, Shannon BA, Hoang HN, Baglietto L, English DR, Hopper JL, et al. Plasma concentration of Propionibacterium acnes antibodies and prostate cancer risk: results from an Australian population-based case-control study. Br J Cancer. 2010;103(3):411-5.

72. Galobardes B, Davey Smith G, Jeffreys M, Kinra S, McCarron P. Acne in adolescence and cause-specific mortality: lower coronary heart disease but higher prostate cancer mortality: the Glasgow Alumni Cohort Study. Am J Epidemiol. 2005;161(12):1094-101.

73. Drott JB, Alexeyev O, Bergström P, Elgh F, Olsson J. Propionibacterium acnes infection induces upregulation of inflammatory genes and cytokine secretion in prostate epithelial cells. BMC Microbiol. 2010;10:126.

74. Mak TN, Fischer N, Laube B, Brinkmann V, Metruccio MM, Sfanos KS, et al. Propionibacterium acnes host cell tropism contributes to vimentin-mediated invasion and induction of inflammation. Cell Microbiol. 2012;14(11):1720-33.

75. Olsson J, Drott JB, Laurantzon L, Laurantzon O, Bergh A, Elgh F. Chronic prostatic infection and inflammation by Propionibacterium acnes in a rat prostate infection model. PLoS One. 2012;7(12):e51434.

76. Shinohara DB, Vaghasia AM, Yu SH, Mak TN, Brüggemann H, Nelson WG, et al. A mouse model of chronic prostatic inflammation using a human prostate cancer-derived isolate of Propionibacterium acnes. Prostate. 2013;73(9):1007-15.