

کاربرد بالینی بیولوژی سرطان پستان

مروری بر مقالات و منابع پزشکی

دکتر سیدعباس میرمالک*، دکتر فاطمه الهام کنی**

چکیده:

زمینه و هدف: دست‌بندی و کاربردی کردن حجم زیاد و روزافزون اطلاعات در زمینه زیست‌شناسی سرطان پستان، راهنمایی نحوه استفاده از حاصل‌انبوه اکتشافات بیولوژیک جدید سرطان پستان و انتقال آن به جراحان برای عملکرد روزانه.

مواد و روش‌ها: تعداد ۱۸۳۶ مقاله از سال ۱۹۸۶ لغایت ۲۰۰۸ بررسی شدند. از بین ۸۳۷ مقاله انتخاب شده به ۱۲۵ مقاله در متن استناد شده است. در انتخاب مقاله‌ها بر کاربردی بودن آنها توجه شده است.

یافته‌ها: هر چند که ساختار کلی برخورد با بیمار مبتلا به تومور پستان هنوز شامل معاینه بالینی، تصویر برداری و نمونه‌گیری است ولی در یک دهه اخیر دیدگاه جراحان نسبت به روش درمان سرطان پستان تغییر اساسی پیدا کرده است.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد که در آینده نقشه ژنتیکی بیمار مبتلا به تومور پستان در طراحی روش تشخیصی و درمان نقش اساسی داشته باشد.

واژه‌های کلیدی: سرطان پستان، بیولوژی

زمینه و هدف

با اینکه هر روز راهکارهای جدیدتری در برخورد با سرطان پستان معرفی می‌شود ولی هنوز هم این بیماری جان‌عده زیادی را در معرض خطر قرار داده است، شاید توجه بیشتر به ساختار ریزملکولی و اساس زیست‌شناسی این بیماری باعث شود تا بلکه بتوان با دانسته‌های بیشتری در مورد چگونگی

سرطان پستان یکی از شایع‌ترین انواع سرطان است که هر ساله باعث مرگ و میر فراوانی در بین زنان و مردان می‌شود و علیرغم پیشرفت‌های بسیاری که در مورد تشخیص زود هنگام و درمان مناسب این بیماری صورت گرفته است، کماکان سردسته علل مرگ به علت سرطان در بین زنان است.^۱

نویسنده پاسخگو: دکتر سیدعباس میرمالک

تلفن: ۸۸۷۸۷۵۶۱

Email: SAM@Mirmalek.net

* استادیار گروه جراحی عمومی، دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی، واحد تهران

** جراح عمومی، بیمارستان کسری

تاریخ وصول: ۱۳۸۷/۰۸/۱۲

تاریخ پذیرش: ۱۳۸۸/۰۱/۳۱

کرد. سرطان در واقع رشد غیرقابل کنترل است. سلول‌های سرطانی دیگر شهروندان خوبی نخواهند بود و نه تنها وظایفشان را انجام نمی‌دهند بلکه به همسایگان خود نیز احترام نمی‌گذارند و سلول‌های طبیعی را تحت فشار قرار می‌دهند، به حدود آنها تعدی می‌کنند و مواد مغذی آنها را جهت سوخت لازم برای رشد تسریع یافته خود استفاده می‌کنند.

تجمع یک گروه از سلول‌های سرطانی در بدن را «توده» (Tumor) می‌نامند. البته همه توده‌ها سرطانی نیستند. توده‌ها به دو دسته خوش‌خیم و بدخیم تقسیم می‌شوند:

توده‌های خوش‌خیم اغلب تهدید کننده حیات نیستند، مگر در شرایط خاص مثل توده‌های مغزی که حتی اگر از نظر بافتی خوش‌خیم باشند، خطرناک و بلکه کشنده خواهند بود.

توده‌های بدخیم یا سرطانی همیشه خطرناک هستند و تهدیدی برای حیات فرد مبتلا به حساب می‌آیند و قادرند به سایر اعضای بدن نیز دست اندازی کنند، پدیده‌ای که به آن متاستاز می‌گویند.^{۷۶}

تأثیر متقابل ژنتیک و زیست‌شناسی سرطان پستان

سرطان یک بیماری ژنتیکی است که البته این مفهوم نباید با اینکه سرطان یک بیماری ارثی (Hereditary) است، اشتباه گرفته شود که این دو مفهوم عمیقاً با هم تفاوت دارند. بیماری‌های ارثی بیماری‌هایی هستند که از والدین به فرزندان و از طریق به ارث رسیدن یک ژن معیوب، منتقل می‌شوند. اگرچه در موارد نادری، سرطان نیز به ارث می‌رسد (مثل رتینوبلاستوما که یک توده بدخیم و نادر در چشم کودکان است) ولی این یک استثناء برای قانون کلی عدم توارثی بودن سرطان است و اغلب سرطان‌ها ارثی نیستند هرچند برخی سرطان‌ها مثل سرطان پستان ممکن است یک جزء توارثی برای ابتلا به این بیماری وجود داشته باشد (استعداد ابتلا). به هر حال همه سرطان‌ها و منجمله سرطان پستان، منشاء ژنتیکی دارند یعنی در اثر عملکرد غیرطبیعی ژن‌ها بوجود می‌آیند.^{۷۶ و ۸۹}

سرطان وقتی ایجاد می‌شود که ژن‌های درون یک سلول طبیعی دچار جهش (Mutation) شوند. جهش بطور تصادفی یا در اثر عواملی که جهش‌زا (Mutagen) نامیده می‌شوند، القاء می‌شود. برخی مواد شیمیایی یا اشعه‌های مضر از جمله جهش‌زاها هستند. خوشبختانه در اغلب موارد، آسیب‌های DNA به سرطان یا بیماری‌های دیگر منتهی نمی‌شود.

در هر سلول انسان در حدود ۳۵۰۰۰ ژن وجود دارد. جهش در یک ژن باعث ایجاد سرطان نمی‌شود، بلکه سرطان وقتی به

پیدایش این بیماری از سطح سلول‌ها، اطلاعات گسترده‌تری در مورد ایجاد رشد و بیماری‌زائی این بیماری مهلک بدست آورد.^{۵-۳}

امروزه لزوم دانستن زیست‌شناسی سرطان پستان دیگر بر کسی پوشیده نیست و با توجه به اینکه جراحان در صف اول مبارزه با این بیماری قرار دارند، دانش بیشتر در این زمینه، بینش عمیق‌تر و دیدگاه وسیع‌تری را در اختیار جراح قرار می‌دهد تا در پیشگیری، تشخیص زودهنگام و درمان به موقع این بیماران گامی مؤثرتری بردارد؛ لذا در این مقاله سعی شده است به این سؤال اساسی پاسخ داده شود که «موارد کاربردی زمینه‌های زیست‌شناختی سرطان پستان برای جراحان چیست؟»

امیداست که در پایان بتوان طرز تفکر و حیطة عملکرد یک جراح نسبت به سرطان پستان را از سطح دانش تشریح و کالبد شناسی به سطح زیست‌شناسی ملکولی این بیماری ارتقاء داد. در این مقاله مطالبی هرچند به اختصار و تا حد امکان کاربردی ارائه شده است تا بتوان راهکارهای جدیدی را فراروی همکاران محترم قرار داد که شاید در جهت کمک به این بیماران مؤثر واقع شود.

در ابتدا یکسری تعاریف و فرآیندی مشترک در زمینه پیدایش سرطان عنوان می‌شود که در ایجاد همه انواع سرطان و منجمله سرطان پستان دخالت دارند. سپس تأثیر متقابل زیست‌شناسی سرطان پستان در چندین حوزه مختلف مثل ژنتیک، خصوصیات بافتی - آسیب‌شناختی، سن و نژاد بررسی خواهد شد و نیز اشاراتی به نحوه عملکرد و کاربردی بالینی برخی از شناخته شده‌ترین نشانگرهای زیستی (Biomarker)، چگونگی ایجاد متاستاز و عود نمایی از نظر زیست‌شناختی و پیشرفت‌های در حال حاضر دنیا در این زمینه‌ها ارائه خواهد شد.

تعریف

سرطان بیماری سلول‌ها است. بدن انسان مجموعه‌ای از سلول‌هایی است که هر کدام وظیفه خاصی به عهده دارند تا بتواند عملکرد صحیح و سلامتی یک فرد را تضمین نماید. سلول‌های بدن شهروندان خوبی هستند و علاوه بر انجام وظایف محوله، به فضائی که توسط سلول‌های اطرافینشان اشغال می‌شود احترام می‌گذارند و در حفظ سلامتی یکدیگر کوشا و فعالند. اگر سلولی به صورت غیر قابل کنترل رشد و تکثیر یابد، ایجاد مشکلات بسیاری برای خود و سایرین خواهد

وقوع می‌پیوندد که جهش در ژن‌های کلیدی رخ دهد. ژن‌های کلیدی سه دسته‌اند:

پروتوآنکوژن‌ها که مسئول شروع پیشبرد رشد و تقسیم سلولی هستند.

ژن‌های سرکوب‌کننده تومور (Tumor Suppressor Gene) که مهارکننده رشد سلولی هستند و عملکرد طبیعی این ژن‌ها، سلول را از تقسیم شدن باز می‌دارد.

ژن‌های ترمیم‌کننده DNA که مسئول ترمیم آسیب‌های وارده به ساختار ژنتیکی سلول هستند.^۱

سرطان با وقوع یک جهش منفرد در یک ژن ایجاد نمی‌شود، بلکه جهش‌های متعدد در ژن‌های کلیدی لازم است تا پدیده سرطانی شدن شروع شود، این روند تجمع جهش‌ها در چندین ژن، سال‌ها طول می‌کشد به همین دلیل است که سرطان در افراد مسن‌تر بیشتر دیده می‌شود.^۲

تریلیون‌ها سلول در بدن هر انسان وجود دارد که حتی وقتی رشد متوقف می‌شود، تکثیر سلول‌ها تداوم دارد تا سلول‌های جدید و تازه نفس جایگزین سلول‌های قدیمی و فرسوده شوند تا فرد در شرایط سلامتی باقی بماند. هرچه سرعت تکثیر در بافتی بیشتر باشد، امکان پیدایش اشتباه در هنگام تکثیر بیشتر خواهد شد و لذا بافت‌های با سرعت تکثیر بالاتر در معرض اشتباهات ژنتیکی مولد تومور خواهند بود، شاید به همین دلیل است که بافت پستان نیز مستعد ایجاد سرطان است چرا که در طی دوره‌های قاعدگی در معرض تکثیر مکرر قرار می‌گیرد.

اشتباه کی و کجا رخ می‌دهد؟ رشد و تکثیر سلول‌ها در بدن از طریق چرخه سلولی (Cell Cycle) تنظیم می‌شود. چرخه سلولی در واقع یک آزاد راه است که سلول‌ها برای تقسیم شدن و پدید آوردن سلول‌های دختریه وارد آن می‌شوند. در ابتدا سلول وارد مرحله میتوز می‌شود که طی آن DNA سلول، همانند خود را می‌سازد، سپس سلول وارد مرحله G می‌شود که مرحله سوخت و ساز طبیعی سلول تا قبل از ساخت مجدد DNA است و معمولاً بیش از نیمی از زمان تکثیر سلول را به خود اختصاص می‌دهد. سلول‌هایی که به طور فعال در تکثیر شرکت ندارند، در مرحله‌ای به نام G0 متوقف می‌شوند که ممکن است در این مرحله باقی بمانند یا مجدداً وارد چرخه سلولی شوند. مرحله ساخت DNA، فاز S است که مرحله بعد از G1 است سپس سلول وارد مرحله قبل از میتوز

می‌شود در این مرحله DNA سلول آماده میتوز مجدد می‌شود. چرخه سلولی در واقع فاصله بین دو میتوز است و مرحله G1، G2 (Gap1,2) ۲ وقفه زمانی بین دو تقسیم متوالی سلول هستند.^{۱۱}

پیام‌هایی (Signal) وجود دارند که به یک سلول فرمان می‌دهند چه وقت وارد چرخه شود و تا چه موقع در چرخه سلولی بماند و به تقسیم ادامه دهد. همچنین پیام‌های دیگری وجود دارند که به سلول فرمان می‌دهند تا از چرخه سلولی خارج شود. اگر هر کدام از این پیام‌ها کنترل‌کننده دچار اشکال شوند، تقسیم سلول از کنترل طبیعی خود خارج می‌شود. استروژن‌ها، Cyclin‌ها و عوامل رشد شبیه انسولین از مهمترین کنترل‌کننده‌های چرخه تقسیم سلولی در پستان هستند.^{۱۲و۱۳}

عملکرد طبیعی چرخه سلولی توسط ژن‌های خاصی تحت کنترل است که عبارتند از:

پروتوآنکوژن‌ها و اونکوژن‌ها

پروتوآنکوژن‌ها ژن‌های طبیعی هستند که دستور «حرکت» را در کنترل تقسیمات سلولی صادر می‌کنند. اگر پروتوآنکوژنی دچار تغییر در ماده ژنتیکی خود شود به اونکوژن تبدیل می‌شود که سلول را وادار به تقسیم و تکثیر مکرر و خارج از کنترل می‌نمایند، اونکوژن‌ها باعث می‌شوند، سلول در چرخه سلولی بماند و به تقسیم مکرر خود ادامه دهد مثل اتومبیلی که در یک آزاد راه قرار گرفته و راننده آن مرتب پدال گاز را فشار می‌دهد. از شناخته شده‌ترین پروتوآنکوژن‌ها می‌توان به C-myc، Her2/neu و Cyclin D اشاره نمود که در قسمت‌های بعدی این مقاله بیشتر به آن‌ها پرداخته می‌شود.

ژن‌های سرکوب‌کننده تومور (Tumor Suppressor Gene)

در مقابل ژن‌هایی که فرمان حرکت را صادر می‌کنند، ژن‌های دیگری نیز در سلول‌ها وجود دارند که فرمان «ایست» می‌دهند و در واقع مثل ترمز اتومبیل عمل می‌کنند. اگر سلولی دچار جهش در ژن‌های سرکوب‌کننده خود شود، توانایی توقف را از دست می‌دهد. توقف برای سلول‌ها الزامی است چرا که توقف رشد و تکثیر به سلول اجازه می‌دهد که هر گونه آسیب به DNA را کشف و ترمیم کند و این ترمیم باید قبل از ورود سلول به مرحله بعدی تکثیر سلولی انجام شود تا از ورود سلول‌های بیمار به مراحل بعدی رشد پیشگیری شود. در غیر این صورت

در سرطان پستان پیش‌آگهی ضعیف و طول عمر کوتاه‌تری را برای بیمار رقم می‌زند.^{۴۷،۴۸}

یک سلول معمولاً به مجموعه‌ای از جهش‌ها در هر دو دسته ژن یعنی ژن‌های سرکوب‌کننده تومور و پروتوانکوژن‌ها نیازمند است تا به سلول سرطانی مبدل شود که سرعت رشد فوق‌العاده‌ای خواهد داشت، مثل اتومیلی که در جاده‌ای بدون ترمز (ژن سرکوب‌کننده تومور) حرکت می‌کند و راننده نیز مرتب پدال گاز (اونکوژن‌ها) را فشار می‌دهد. بنابراین سلول غیرطبیعی خارج از هرگونه کنترلی به تکثیر خود ادامه می‌دهد و جهش‌های ژنتیکی خود را به سلول‌های دخترتی منتقل می‌کند. وقتی توده پستانی حاصله به حد و اندازه بحرانی رسید، جهش‌های دیگری لازمند تا به سلول‌های سرطانی اجازه بدهند که از توده اولیه جدا شده و از طریق جریان خون یا لنف در سایر اعضای حیاتی بدن، توده متاستازی را تشکیل بدهند.^{۱۷،۱۶} اگر یک ژن سرکوب‌کننده تومور که جهش یافته است در اسپرم پدر یا تخمک مادر وجود داشته باشد، این نقص ژنتیکی به فرزندان منتقل می‌شود و این تشخیص که یک ژن جهش یافته سرکوب‌کننده تومور را به ارث برده است با یک پیام «ایست» کمتر از دیگران متولد شده است و در خطر گرفتار شدن به سرطان در سنین پائین‌تر قرار می‌گیرد.^{۱۸}

سرطان‌های ارثی پستان فقط ۱۰-۵٪ موارد این بیماری را شامل می‌شود چرا که به ارث رسیدن یک ژن سرکوب‌کننده تومور که جهش یافته باشد، واقعه نادری است که همیشه هم منجر به ایجاد سرطان نمی‌شود.^{۱۹}

در سال ۱۹۹۳ نتایج مطالعه‌ای منتشر شد که بر وجود ژنی در کروموزوم ۱۷ اشاره داشت که در برخی خانواده‌ها با موارد متعدد سرطان پستان و تخمدان گزارش شده بود و دلیل بر وجود استعداد ژنتیکی ابتلا به این سرطان‌ها بود.^{۲۰}

تحقیقات بعدی در سال ۱۹۹۴ به کشف ژن BRCA1 منجر شد^{۲۱} و یک سال بعد از آن هم ژن مشابه دیگری در کروموزوم ۱۳ کشف شد که تحت عنوان BRCA2 نامگذاری گردید که باعث افزایش استعداد ابتلا به سرطان پستان می‌شود.^{۲۲}

جهش در ژن‌های BRCA1، BRCA2 در ۱۰-۵٪ از کل موارد سرطان پستان گزارش شده است. جهش در BRCA1 در ۴۰٪ موارد سرطان پستان خانوادگی و جهش در ژن BRCA2 در ۳۰٪ این نوع از سرطان پستان دیده می‌شود. خطر تجمعی ابتلا به سرطان پستان در حاملین جهش در ژن‌های BRCA1 یا BRCA2 بین ۵۰ تا ۷۰٪ است.^{۲۳-۲۵}

DNA ناسالم، کپی شده و ۲ سلول دخترتی بیمار پدید می‌آورد و این پدیده به صورت یک جهش دائمی در تولید سلول‌های جدید تداوم می‌یابد. بنابراین یکی از عملکردهای مهم ژن‌های سرکوب‌کننده تومور، حفظ سلامتی DNA سلول است. یک نمونه بارز از ژن‌های سرکوب‌کننده تومور ژن P53 است که شایعترین تغییر ژنتیکی یافت شده در سلول‌های سرطان پستان می‌باشد.^{۱۴}

ژن P53 در حالت طبیعی به سلولی که DNA آن دچار آسیب شده باشد، فرمان توقف تکثیر می‌دهد تا آسیب وارده را اصلاح نماید و اگر سلول نتواند آسیب وارده را اصلاح نماید، فرمان خودکشی (Apoptosis) را صادر می‌کند. اگر ژن P53 آسیب ببیند و عملکردش مختل شود، سلولی که DNA آن آسیب دیده به تکثیر خود ادامه می‌دهد و سلول‌های غیرطبیعی بیشتری تولید می‌شود. به همین دلیل به P53 نسبت نگهبان ژنوم داده‌اند که با اعمال اثرات خود در مرحله G1-S در چرخه سلولی، از سلول در برابر آسیب حمایت می‌کند.^{۱۵،۱۴}

P53 یک نقش محوری در کنترل چرخه سلولی به عهده دارد چرا که عملکرد طبیعی این ژن نه تنها باعث تشخیص موارد آسیب وارده به DNA می‌شود بلکه سلول را وادار می‌کند که وارد یک مرحله "وقفه" یا Break شود تا بتواند آسیب را ترمیم نماید و اگر سلول نتوانست آسیب DNA خود را ترمیم کند، P53 به سلول فرمان خودکشی یا Apoptosis می‌دهد تا ژن‌های جهش یافته به سلول‌های دخترتی منتقل نشوند. آسیب به ژن P53 در اکثر موارد به صورت اکتسابی در طول زندگی فرد رخ می‌دهد ولی در موارد نادری در حدود ۱٪ موارد سرطان‌های تک‌گیر پستان (Sporadic Breast Cancer) را شامل می‌شود. ژن جهش یافته P53 از پدر و مادر به فرزندان به ارث می‌رسد که باعث ایجاد سندرومی به نام Li - Fraumeni می‌شود که استعداد مبتلا شدن به سرطان‌ها و منجمله سرطان پستان را از سنین پائین خواهند داشت و البته این پدیده بسیار نادر است و فقط حدود ۱۰۰ خانواده با این جهش ارثی و سندرم متعاقب آن شناسائی شده‌اند.^{۴۳،۴۴}

از دیگر ژن‌های سرکوب‌کننده تومور می‌توان به ATM که باعث ابتلا به آتاکسی تلانژکتازی و سرطان پستان می‌شود.^{۴۵،۴۶} همچنین می‌توان به Cystatin و ARHI اشاره نمود که هر دو از رشته ژن‌های سرکوب‌کننده تومور هستند وجود آن‌ها

بیماری نیز قرار می‌گیرند ولی درجه تمایز توده فقط تحت تأثیر خصوصیات زیست‌شناختی تومور تعیین می‌شود. بدین معنا که درجه تمایز مستقیماً با خصوصیات زیست‌شناختی تومور ارتباط دارد.^{۲۴و۲۳} حتی ژن‌های خاصی که مسئول تکثیر و پیشبرد چرخه سلولی در سرطان پستان هستند، بین تومورهای با درجه تمایز بالا (High Grade) و درجه تمایز پایین (Low Grade) به طرز متفاوتی ظاهر پیدا می‌کنند. قسمت اعظم این ژن‌ها در تومورهای با درجه تمایز بالا دچار فعالیت بیش از حد (Over Expression) می‌شوند که باعث سرعت رشد بیشتری در این نوع تومورهای می‌شوند.^{۲۵}

شاید یکی از اهداف تقسیم‌بندی سرطان مهاجم پستان برقراری ارتباط بین زیست‌شناسی تومور و پیش‌آگهی آن می‌باشد. به طور مثال وقتی نوع سرطان پستان، مدولاری کارسینوم باشد و سیتوکراتین‌ها در آن تظاهر پیدا کرده باشند، این تومورها به احتمال زیاد ER، P53 و Her-2 می‌باشند و قویاً مطرح‌کننده این است که این فرد حامل جهش در ژن BRCA1 نیز می‌باشد.^{۲۶} البته علیرغم تمام این خصوصیات نامناسب آسیب‌شناختی، کارسینوم مدولاری پستان پیش‌آگهی بهتری نسبت به کارسینوم مهاجم مجرای پستان دارد که به احتمال زیاد به علت تفاوت در ظهور ژن‌های متفاوتی است که بین این دو گروه سرطان پستان وجود دارد.^{۲۷}

این تفاوت‌های ژنتیکی همچنین در بدخیم‌ترین نوع سرطان پستان یعنی سرطان التهابی پستان (Inflammatory Breast Cancer) نیز گزارش شده است. به نظر می‌رسد رفتار زیستی متفاوت این نوع سرطان پستان با سایر انواع آن به علت نوع خاصی از ژن‌هایی است که در سرطان التهابی پستان دچار فعالیت بیش از حد می‌شوند و خصوصیات مهاجم بیشتر و پیش‌آگهی ضعیف‌تر را برای این بیماران رقم می‌زنند.^{۲۸}

بررسی اخیر حاکی از فعالیت یک سری از گیرنده‌های Chemokine به نام CXCR4 و CCR7 را به عنوان نشانگرهای زیستی مرتبط با قدرت متاستاز دهنده سرطان پستان معرفی کرده‌اند. جالب است که این دو نوع گیرنده در سرطان التهابی پستان دچار فعالیت بیش از حد می‌شوند و به نظر می‌رسد توجیه‌کننده قسمتی از خصوصیات مهاجمی بالا در این نوع از سرطان پستان می‌باشند که البته از همین خاصیت می‌توان در جهت درمان این نوع سرطان سود جست چرا که ممکن است با

ژن جهش یافته BRCA1 و با احتمال کمتری ژن BRCA2 باعث افزایش استعداد فرد حامی به سرطان تخمدان نیز می‌شوند. جهش در ژن BRCA2 در سرطان پستان مردان بیشتر از BRCA1 دیده می‌شود. حاملین ژن جهش یافته BRCA1 حتی اگر تومور آنها در مراحل اولیه تشخیص داده شود، عاقبت وخیم‌تری نسبت به حاملین ژن BRCA2 دارند که احتمالاً به دلیل تفاوت‌های اساسی در ساختار زیستی توده پستانی در این گروه است که تحت تأثیر این دو ژن متفاوت تغییر پیدا کرده‌اند به طوری که سرطان پستان در حاملین BRCA1 اغلب گرفتاری غدد لنفاوی زیر بغلی (N+) در مراحل اولیه، وضعیت منفی گیرنده استروژنی (ER-) و پروژسترونی (PR-) همراه است.^{۲۹-۲۶}

BRCA1، BRCA2 در روند ترمیم DNA نقش دارند و از ژن‌های سرکوب‌کننده تومور هستند.^{۳۰}

بر خلاف پروتئوکوزن‌ها که جهش در یک آلل از ژن برای تغییر در عملکرد ژن در تسریع رشد غیرقابل کنترل سلولی کافی است، در مورد ژن‌های سرکوب‌کننده تومور حتماً باید هر دو آلل ژن دچار جهش شده باشند که عملکرد ژن مختل شود. بنابراین وقتی یک ژن غیرطبیعی BRCA1 یا BRCA2 به فردی به ارث می‌رسد، هیچ بیماری حادث نمی‌شود، مگر اینکه ضربه دیگری به ماده ژنتیکی سلول وارد شود تا آلل دیگر هم دچار جهش شود و بیمار به سرطان پستان مبتلا گردد.^{۳۱}

البته P53 یک ژن سرکوب‌کننده تومور غیرعادی است چرا که جهش در تنها یک آلل از ژن P53 برای اختلال در عملکرد آن کافی است.^{۳۲}

ارتباط نماهای بافتی - آسیب‌شناختی با بیولوژی سرطان پستان

نماهای بافتی - آسیب‌شناختی (Histopathologic) سرطان پستان مثل اندازه تومور درجه تمایز و وضعیت غدد لنفاوی زیربغلی منعکس‌کننده خصوصیات زیستی سرطان پستان و همچنین طول مدت بیماری می‌باشند. اخیراً دلایلی ارائه شده است که نشان می‌دهند خصوصیات زیست‌شناختی سرطان پستان در سلول‌های اولیه به نام سلول‌های بنیادین (Stem Cell) تعیین می‌شود و همین خصوصیات است که عاقبت و سیر بالینی بیماری را تعیین خواهد کرد. از بین خصوصیات بافتی آسیب‌شناختی اندازه توده و وضعیت غدد لنفاوی علاوه بر زیر ساخت‌های زیستی، تحت تأثیر مدت

سایر نشانگرهای زیستی که نشان دهنده ناپایداری ژنتیک هستند مثل میزان تمایز هسته، آنوپلوئیدی، P53 و یا آنهایی که سرعت رشد تومور را نشان می‌دهند مثل ki-67 و Her-2 ارتباط معکوس و معنی‌داری با سن بیمار در زمان تشخیص سرطان پستان دارند. یعنی در مبتلایان مسن‌تر از ۴۰ سال میزان نشانگرهای رشد، کاهش واضحی را نشان می‌دهند.^{۵۲}

از آنجائی که برخی از این نشانگرهای زیستی به عنوان Predictive Factor نیز کاربرد دارند یعنی علاوه بر خاصیت تعیین پیش‌آگهی بیماری به عنوان یک Prognostic، توانائی تخمین پاسخدهی به درمان ضد سرطان را نیز دارند، لذا با تغییر این عوامل در سنین بالاتر، درمان‌های ضد سرطان نیز بر مبنای سن بیمار تغییر خواهد یافت.^{۵۳}

مثال واضح و رایج در این مورد، وضعیت گیرنده استروژن (ER) است که ارتباط معنی‌داری بین وضعیت مثبت این گیرنده (ER+) با افزایش سن بیماران مبتلا به سرطان پستان وجود دارد. به همین دلیل پاسخدهی به دیگر درمان‌های ضد استروژنی از پایه‌های اصلی درمان ضد سرطان پستان در سنین بالا است.^{۵۴}

تحقیقات متعدد نشان داده‌اند که سایر عوامل تعیین‌کننده پیش‌آگهی نیز بین زنان با سن ابتلای کمتر از ۴۵ سال با زنان مسن‌تر متفاوت است به طوری که سرطان پستان در زنان جوان‌تر با اندازه بزرگتر توده، درجه تمایز بالا و میزان درگیری غدد لنفاوی بیشتر تظاهر می‌کند. با توجه به مطالب مذکور، روشن است که دوره حیات بدون بیماری [Disease Free Survival (DFS)] در زنانی که سن آنها در زمان ابتلاء به سرطان پستان کمتر از ۴۵ سال بوده است، کوتاهتر است.^{۵۲ و ۵۵ و ۵۶}

زیست‌شناسی سرطان پستان در نژادهای مختلف با هم متفاوت است. اگر چه بررسی سبب‌شناسی (Etiology) تفاوت‌های قومی در سرطان پستان کار پیچیده‌ای است، علت تفاوت بین نژادهای مختلف را می‌توان در دو دسته بررسی کرد، یکی علل اجتماعی - اقتصادی مثل میزان دسترسی به مراقبت‌های بهداشتی، کیفیت مراقبت‌ها و حمایت‌های اجتماعی و دیگری علل فردی است مثل سابقه تولید مثل، استفاده از هورمون‌های برون‌زا (Exogen)، رژیم غذایی، ورزش و میزان اضطراب که همگی موارد فوق روی سلول‌ها تأثیر می‌کنند. افزایش میزان ابتلاء به سرطان پستان در برخی نژادها به تقابل بین هر دو دسته این علل مرتبط است.^{۵۷}

مه‌ار این گیرنده‌ها بتوان کمک شایانی به بهبود عاقبت این بیماران نمود.^{۳۹}

یکی از خصوصیات بافتی که اغلب در بررسی زیست‌شناختی سرطان پستان نادیده گرفته می‌شود، توجه به نقش سلول‌های میو اپی‌تلیال در پیش‌آگهی سرطان پستان می‌باشد، مطالعات متعدد بر نقش این سلول‌های فراموش شده صحنه گذاشته‌اند و معتقدند که این سلول‌ها نقشی بیشتر از یک ناظر بی‌طرف را در ایجاد پیشرفت سرطان پستان ایفا می‌کنند. این سلول‌ها در واقع تنظیم‌کننده مرحله انتقالی بین سرطان درجا و مهاجم هستند و همچنین تعاملات هورمونی که بین سلول‌های میو اپی‌تلیال و سلول‌های اپی‌تلیال مجاری پستان برقرار می‌شود، در تنظیم پیشبرد چرخه سلولی، مهاجرت و تهاجم سلول‌ها نقش مهمی ایفا می‌کنند به طوری‌که سلول‌های میو اپی‌تلیال را می‌توان «سرکوب‌کننده طبیعی تومور» (Natural Tumor Suppressor) نامید. به همین دلیل توجه هرچه بیشتر به خصوصیات و عملکرد بسیار مهم این سلول‌ها می‌توان راه‌گشائی برای تمهیدات مؤثرتری در درمان سرطان پستان باشد.^{۴۰-۴۲}

ارتباط سن با بیولوژی سرطان پستان

سن مهمترین عامل خطر (Risk Factor) جمعیت‌شناسی (Demographic) برای اغلب بدخیمی‌های انسانی و منجمله سرطان پستان است. دانشمندان معتقدند خطر کلی ابتلا به سرطان‌ها در سنین پیری بالاتر است چرا که مدت زمانی که فرد در معرض سرطان‌ها قرار گرفته، بیشتر است و ضمناً قدرت سیستم ایمنی هم با افزایش سن کاهش می‌یابد، لذا فرد در معرض خطر ابتلای بیشتری قرار می‌گیرد.^{۴۹ و ۵۰}

مطالعات نشان داده‌اند که زیست‌شناسی و رفتار بالینی سرطان پستان به طور واضح و مشخص تحت تأثیر سن فرد و زمان تشخیص بیماری می‌باشد، به طوری‌که سرطان پستان اگر در سنین قبل از ۴۰ سالگی تظاهر کند، از نظر بالینی تهاجمی‌تر است و احتمال متاستاز دادن آن بیشتر است و میزان بقاء بیمار (Survival) کمتر از مبتلایان مسن‌تر خواهد بود.^{۵۱}

برخی نشانگرهای زیستی (Biomarker) که معرف خطر عود موضعی یا انتشار سیستمیک هستند مثل [Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)] و [Urokinase Like Plasminogen Activator (UPA)] و کاتپسین D ارتباط معنی‌داری با سن بیمار ندارند ولی

سرطان پستان در زنان با نژاد آفریقایی، آمریکائی در سنین پائین تر نسبت به زنان نژاد اروپائی - آمریکائی رخ می‌دهد. از نظر زیست‌شناختی، سرطان پستان در نژاد سیاه اغلب با درجه‌ت‌های بالا و گیرنده‌های منفی استروژن و پروژسترون همراه هستند.^{۵۸-۶۰}

البته زنان سیاه پوست آمریکائی نسبت به سفید پوستان در خطر کمتری برای ابتلاء به سرطان پستان هستند ولی اگر مبتلا شوند، پیش‌آگهی ضعیف‌تری خواهند داشت که ممکن است به دلیل میزان بالاتر فقر در بین سیاهپوستان و امکان بهره‌برداری کمتر از مراقبت‌های بهداشتی در آنان نیز باشد و ممکن است به دلیل عوامل بدی پیش‌آگهی مثل درجه‌ت‌های بالا و ER(-) در سیاهپوستان باشد.^{۶۱} پس تفاوت موجود بین عاقبت بالینی در نژاد سیاه و سفید تا حد زیادی مربوط به اختلاف در ساختار زیستی بین این دو نژاد مختلف است.^{۶۱ و ۶۲}

تعدادی از عواملی که در زیست‌شناسی سرطان پستان دخالت دارند تحت عناوین «عوامل تعیین‌کننده پیش‌آگهی» یا Prognostic Factors و عوامل تخمین‌پاسخدهی به درمان (Predictive Factors) یاد می‌شود. با کمک عوامل تعیین‌کننده پیش‌آگهی می‌توان سیر بیماری و عاقبت بالینی سرطان پستان را پیشگویی نمود. از معمول‌ترین آنها می‌توان به PR, ER, Ki-67 و Her-2 اشاره نمود. البته عوامل دیگری هم هستند که به تخمین پیش‌آگهی کمک می‌کنند ولی معمولاً به صورت عادی اندازه‌گیری نمی‌شوند مثل UPA, Cyclin E, Cyclin D1 و کاتپسین D. عوامل تخمین‌پاسخدهی به درمان، میزان پاسخ‌تومورها به درمان ضد سرطان اشاره دارند و از شناخته‌شده‌ترین آنها می‌توان از ER و Her-2 نام برد.^{۶۳ و ۶۴}

با توجه به تأثیر عمیق این عوامل در زیست‌شناسی سرطان پستان، لازم است به اختصار مطالبی در مورد این عوامل عنوان شود:

بافت پستان انسان مراحل متعددی از تکثیر، تمایز و پسرقت (Regression) را طی می‌کند که توسط تغییر در سطح هورمون در گردش خون و طی دوره‌های قاعدگی و کهولت ایجاد می‌شود، هورمون‌های تخمدانی و بخصوص استروژن، نقش کلیدی در سبب‌شناسی و زیست‌شناسی سرطان پستان ایفا می‌کند.^{۶۵}

استروژن نقش بسیار مهمی در ایجاد و پیشرفت سرطان پستان به عهده دارد، این تأثیر در سه تا از قطعی‌ترین عوامل خطر (Risk Factor) سرطان پستان که با تغییرات

ترشح استروژن مرتبطند، منعکس می‌شود. این سه عامل خطر عبارتند از: سن زمان اولین قاعدگی (منارک)، سن زمان یائسگی و سن در زمان اولین حاملگی با دوره کامل (Full Term). در حدود ۶۰٪ موارد سرطان پستان از نظر گیرنده‌های استروژنی مثبت هستند (ER+) این تومورها سرعت رشد کندتری دارند، معمولاً بخوبی تمایز پیدا می‌کنند و طول عمر بدون بیماری (DFS) طولانی‌تری را برای بیمار رقم می‌زنند.^{۶۶}

در معرض استروژن بودن در طول زندگی، نقش مهمی در تعیین خطر ابتلاء به سرطان پستان ایفا می‌کند به همین دلیل است که منارک زودرس و یائسگی دیررس از عوامل خطر ابتلاء به سرطان پستان هستند چرا که فرد در طول زندگی خود، مدت بیشتری در معرض استروژن بوده است و نیز به همین دلیل است که چاقی نیز یک عامل خطر برای سرطان پستان به شمار می‌رود، بخصوص اگر چاقی پس از سنین یائسگی باشد چرا که در این سنین بافت چربی منبع اصلی تولید استروژن در بدن است و بدن افراد چاق در معرض استروژن بیشتری قرار می‌گیرد.^{۶۷ و ۶۸}

البته در برخی تحقیقات نشان داده شده است که ترکیباتی تحت عنوان Adipokines شامل Leptin و Adiponectin که از بافت چربی ترشح می‌شوند، در زیست‌شناختی سرطان پستان در افراد چاق نقش دارند. این عوامل با فعال کردن گیرنده‌های استروژنی و افزایش رشد سلول‌ها از طریق القای تولید عروق جدید (Angiogenesis) در ایجاد سرطان پستان در افراد چاق اثر دارند. این عوامل در کاربری مهار آنها در جهت مداخلات درمانی در سرطان پستان، شایان توجه است.^{۶۹}

در طی هر دوره قاعدگی، استروژن از تخمدان آزاد شده و وارد گردش خون می‌شود و در بافت‌هایی که گیرنده مخصوص استروژنی دارند (پستان و رحم) به گیرنده متصل می‌شوند. ترکیب استروژن با گیرنده مخصوصش، مجموعه‌ای را تشکیل می‌دهد که وارد هسته سلول می‌شود و به مناطق خاص در DNA سلول متصل می‌شود و باعث شروع یکسری وقایع در ژن‌ها می‌شود. استروژن با تأثیر در مرحله G1 در چرخه سلولی، سلول را وادار به تقسیم می‌کند و از آنجا که باعث تحریک تقسیم سلولی می‌شود، شانس اشتباه‌درگیری‌های متعددی که از DNA حین تقسیم تهیه می‌شود، افزایش می‌یابد اذ امکان جهش نیز بالا می‌رود.^{۷۰ و ۷۱}

پستان یک بافت منحصر به فرد است چرا که برخلاف اکثر بافت‌های بدن که در زمان تولد، سیر تکامل خود را به طور

البته گیرنده‌های پروژسترونی هم دو نوع α و β دارند که در بافت طبیعی پستان در تعادل با هم قرار دارند ولی در سرطان پستان تعادل بهم می‌خورد. گیرنده‌های پروژسترونی (PR) هم مانند گیرنده‌های استروژنی از عوامل تعیین پیش‌آگهی سرطان پستان بشمار می‌روند به طوری که اگر تراکم نوع α گیرنده‌های PR در توموری بیشتر از نوع β باشد، سریعتر دچار عود می‌شوند و تهاجمی‌ترند. نسبت PR- α به PR- β نه تنها در زیست‌شناختی سرطان پستان بلکه در پاسخ درمانی تومورهای ER(+), ER(-) نیز دخالت می‌کنند، یعنی تومورهای ER(+), ER(-) نسبت به تومورهای ER(+), ER(-) پاسخ کمتری به درمان‌های ضد استروژنی می‌دهند.^{۸۱}

البته نباید فراموش شود که هورمون‌های دیگری نیز در سرطان‌زایی پستان شرکت دارند، یکی از مهمترین آنها پرولاکتین است که باعث القای میتوز، تحریک تکثیر و متوقف کردن روند آپوپتوز در سلول‌های سرطان پستان می‌شود. در تحقیقات اخیر همه‌گیر شناسی (Epidemiology) از پرولاکتین به عنوان یک عامل خطر برای سرطان پستان یاد شده است که با تغییر در ساختار زیستی بافت پستان، اثر سرطان‌زایی خود را اعمال می‌کند.^{۸۲}

از آنجا که حدود ۶۰٪ از تومورهای پستان ER(+) هستند و برای رشد خود به استروژن وابسته‌اند، از داروهای ضد استروژن مثل تاموکسیفن به عنوان یکی از پیامدهای اساسی درمان ضد سرطان پستان استفاده می‌شود. این دارو باعث مسدود شدن اتصال استروژن به گیرنده مخصوص خود می‌شود و بدین ترتیب از اثرات استروژن در القای تقسیمات پیاپی در سلول‌های سرطانی ممانعت می‌کند.^{۸۳}

به دلیل تأثیر عمیق و قطعی استروژن در ایجاد و پیشبرد تومورهای پستان است که مراقبین سلامت جامعه توصیه می‌کنند جهت کاستن از خطر ابتلاء به سرطان پستان، بایستی طول مدتی را که یک خانم در طول زندگی‌اش در معرض استروژن قرار می‌گیرد تا حد امکان کاهش داد مثل کنترل وزن و پرهیز از چاقی در سنین بعد از یائسگی و محدود کردن یا مصرف با احتیاط درمان‌های هورمونی جایگزین (HRT)^{۸۴} یکی از جالب‌ترین و بحث‌انگیزترین نشانگرهای زیستی که چه به عنوان عامل تعیین پیش‌آگهی و چه به صورت عامل تخمین زنده‌ی پاسخدهی به درمان در سرطان پستان مورد توجه فراوان قرار گرفته است پروتوانوکوزن یا C-erb B2 است. این پروتوانوکوزن که روی کروموزوم

کامل طی کرده‌اند، در مرحله نابالغ یا Immature باقی مانده است، پس از شروع اولین تکانه‌ها (Impulse) استروژنی که از تخمدان و با شروع بلوغ، ترشح می‌شود، سلول‌های بنیادین (Stem Cell) سیر تکاملی خود را شروع می‌کنند. این سلول‌های نابالغ حساسیت ویژه‌ای به مواد سرطان‌زا دارند و همچنین توانایی کمتری برای ترمیم آسیب‌های وارده به DNA خواهند داشت. این حساسیت از ابتدای تولد تا ۴ سالگی و از شروع بلوغ تا اولین حاملگی با دوره کامل در بیشترین میزان خود قرار دارد. فقط با تکمیل دوره حاملگی و شیردهی است که یک سلول پستانی به مرحله نهائی بلوغ خود یعنی تولید شیر دست می‌یابد.^{۷۲،۷۳،۷۴}

استروژن همچنین سلول‌های هدف را وادار به ساخت گیرنده‌های مخصوص استروژن در سطح خود می‌کند، استروژن نه تنها این روند را برای گیرنده‌های مخصوص خود بلکه برای گیرنده‌های مخصوص پروژسترون نیز انجام می‌دهد یعنی با وادار ساختن بافت‌های هدف به ساخت گیرنده‌های پروژسترونی باعث تقویت اثرات پروژسترون روی سلول‌ها می‌شود.^{۷۵،۷۶}

بسیار مشکل است که بتوان نقش پروژسترون را در سرطان‌زایی پستان از استروژن جدا کرد. پروژسترون نیز مانند استروژن در مرحله G1 چرخه سلولی تأثیر می‌کند و مهار گیرنده‌های پروژسترونی نیز باعث تغییر در سیر تکاملی سرطان پستان می‌شود. لازم به ذکر است که تعامل این دو هورمون در ایجاد سرطان پستان از اهمیت خاص برخوردار است به طوری که وقتی توموری ER(+) ولی PR(-) باشد، تنها در یک سوم موارد به درمان‌های ضد استروژنی (تاموکسیفن) بر علیه سرطان پستان پاسخ خواهد داد. این تعامل ER با برخی دیگر از عوامل رشد نیز وجود دارد به طوری که ارتباط معکوس بین ER و گیرنده‌های عوامل رشد وجود دارد و از این ارتباط می‌توان در برخی موارد سرطان پستان که ER(-) هستند و به پاسخ‌ها مقاومت نشان می‌دهند با مسدود کردن گیرنده‌های عوامل رشد ممکن است بتوان ظهور گیرنده‌های ER بر سطح سلول‌های سرطان پستان را مجدداً بازسازی نمود تا پاسخ‌های هورمونی ارتقاء یابند.^{۷۷،۷۸}

گیرنده‌های استروژن دو نوع α و β دارند، نوع α برای رشد مجاری پستانی طی دوره بلوغ ضروری است. ولی در سرطان پستان زمانی که ظهور گیرنده ER نوع β بیشتر باشد، عاقبت بهتری برای بیمار رقم می‌زند و بیمار دوره حیات بدون بیماری طولانی‌تری خواهد داشت.^{۷۸-۸۰}

شماره ۱۷ قرار گرفته در همه سلول‌های طبیعی وجود دارد و حاصل فعالیت طبیعی این ژن، یک گیرنده پروتئینی ۱۸۵ کیلو دالتونی است که به صورت خلال غشائی (Transmembrane) در سطح سلول‌ها ظاهر می‌شود. این گیرنده به عوامل رشد سلول متصل می‌شود و با فعالیت تیروزین کینازی که در سلول القا می‌کند باعث رشد و تکثیر سلول‌ها از طریق تأثیر روی مرحله G1-S می‌شود، اگر این پروتئین‌کوژن به هر دلیل دچار جهش و افزایش فعالیت (Amplification) شود، تبدیل به اونکوژن Her-2 می‌شود که باعث رشد غیرقابل کنترل و تقسیمات مکرر سلول می‌شود. فعالیت بیش از حد Her-2 در حدود ۲۰-۳۰٪ موارد سرطان پستان رخ می‌دهد که با روش کیفی IHC یا روش کمی و دقیق‌تر Fish قابل اندازه‌گیری است. دانستن وضعیت Her-2 امروزه به عنوان یکی از ضروری‌ترین پیش‌نیازها در بیماران با سرطان پستان درآمده است، چرا که وضعیت Her-2(+) تخمین زنده سرعت رشد بیشتر تومور، خاصیت تهاجمی بیشتر و قدرت متاستاز بالاتر و در نتیجه DFS با طول دوره بدون بیماری کوتاه‌تری خواهد بود، یعنی Her-2 یک عامل تعیین‌پیش‌آگهی (Prognostic Factor) ضعیف برای بیماران سرطان پستان است. امروزه Trastuzumab یا Herceptin که یک آنتی‌بادی بر ضد گیرنده Her-2 می‌باشد، کم‌کم به صورت یک درمان رایج و مؤثر در موارد Her-2(+) سرطان متاستاتیک پستان درآمده است که دلیل بر نقش تخمین زنده پاسخدهی به درمان (Predictive Factor) Her-2 در سرطان پستان است. Her-2 علاوه بر تأثیر مستقیمی که خود بر سیر بالینی سرطان پستان می‌گذارد با سایر عواملی که زیرسافت‌ها زیستی این بیماران را تغییر می‌دهند نیز در تعامل است و باعث تغییر در پاسخ‌های درمانی به داروهای مختلف شیمی درمانی می‌شود.^{۸۵-۹۱}

خانواده Cyclin Dها منجمله Cyclin D1 و Cyclin E نیز به عنوان پروتئین‌کوژن‌هایی که روی رشد و تکثیر سلول‌های سرطان پستان تأثیر می‌کنند، مطرح شده‌اند که در فاز G1 چرخه سلولی اثر می‌کند و فعالیت بیش از حد Cyclin D1 را در ۳۰-۵۰٪ موارد سرطان پستان گزارش کرده‌اند و ارتباط نزدیکی با گیرنده‌های استروژنی برای پروتئین حاصله از فعالیت پروتئین‌کوژن Cyclin D1 قائل هستند.^{۹۱۸}

یکی دیگر از عواملی که نه تنها در رشد و تکامل طبیعی پستان بلکه در ایجاد و پیشرفت سرطان پستان نقش دارد، خانواده عوامل رشد شبیه انسولین

(Insulin Like Growth Factor) یعنی IGF-I و IGF-II هستند. خانواده IGF به خصوص IGF-I در پیشبرد تقسیم سلولی، متاستاز و مهار آپوپتوز در سلول‌های سرطان پستان نقش مهمی به عهده دارند.^{۹۲-۹۵}

IGF-IR یا گیرنده عوامل رشد شبیه انسولینی در واقع یک گیرنده با خواص تیروزین کینازی است. هورمون انسولین که با عوامل رشد این خانواده مشابهت‌های بسیاری دارد نیز نقش کلیدی در زیست‌شناسی سرطان پستان ایفا می‌کند. برخی مطالعات نشان داده‌اند که بین IGF-IR با گیرنده‌های استروژنی بخصوص نوع ER- α ، ارتباط معنی‌داری وجود دارد. درک تقابل این دو عامل که باعث تغییر در رفتار زیستی سرطان پستان می‌شود، ممکن است توجیه‌کننده علت برخی مقاومت‌های دارویی به درمان‌های ضد استروژنی باشد.^{۹۶}

با توجه به پیشرفت‌های فراوانی که در زمینه فناوری زیستی به وجود آمده است، روز به روز نشانگرهای زیستی جدیدی در مقالات معرفی می‌شوند که کاربری برخی از آنها مورد بحث و اختلاف نظر است ولی با نظر به استقبال دست‌اندرکاران امر درمان از نشانگرهای جدید زیستی در سرطان پستان، این روند همچنان ادامه دارد، لذا سعی شده است در مورد چند نشانگر دیگر که کمتر شناخته شده‌اند ولی نقش مهمی برای آنها قائلند، آورده شود.

Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) تشکیل عروق جدید یا Angiogenesis یک واقعه اساسی و لازم جهت رشد، هم در بافت‌های طبیعی و هم در بافت‌های سرطانی است که مواد مغذی و اکسیژن لازم برای رشد را فراهم می‌کند. نقش عوامل رشد عروقی در آسیب‌شناسی سرطان پستان به سرعت جای خود را باز کرده است. در این بین VEGF از اهمیت فوق‌العاده‌ای برخوردار است زیرا علاوه بر نقش اثبات شده‌ای که در تشکیل عروق جدید در سرطان پستان به عهده دارد با استروژن و پروژسترون نیز در تعادل است به طوری به نظر می‌رسد این هورمون‌ها اثرات تولید عروق جدید خود را از طریق VEGF اعمال می‌کنند که از همین ارتباط می‌توان در درمان‌های جدید سرطان پستان سود جست، به طوری که اگر بتوان VEGF و اثر آن روی تولید عروق جدید را مهار نمود، شاید بتوان به برخی مقاومت‌های دارویی که به درمان‌های ضد استروژنی در سرطان پستان وجود دارد و حتی ممکن است با مهار ایجاد عروق جدید یک راهکار تازه جهت پیشگیری شیمیائی سرطان پستان ابداع نمود.^{۹۷-۱۰۰}

بقاء کوتاهتری برای بیمار است. Ki-67 پس از یک دوره درمان ضد سرطان، بخصوص اگر قبل از عمل جراحی باشد به عنوان یک نشانگر فارماکودینامیک معرف اثر بخشی درمان نیز هست، به طوری که اگر ظهور این آنتی ژن بعد از ۲ هفته درمان، بالا باشد، دوره حیات بدون بیماری (DFS) کمتری را برای بیمار تخمین می‌زند. از طرف دیگر از آنجا که Ki-67 یک نشانگر میتوز و نشان دهنده سرعت رشد و تکثیر تومور است، تومورهائی که میزان بالاتری Ki-67 دارند به داروی شیمی - درمانی که روی سلول‌های با سرعت رشد بالا، بهتر تأثیر می‌کنند، پاسخ مطلوب‌تری می‌دهند. بنابراین داشتن وضعیت Ki-67 در تصمیم‌گیری‌های درمانی تأثیر بسزائی خواهد گذاشت.^{۱۱۰-۱۱۲}

ارتباط زیست‌شناسی سرطان پستان با خصوصیات متاستازی این بیماری

یکی از جنبه‌های بسیار مهم و قابل توجه در سرطان پستان، متاستازهای ناشی از بیماری است. بسیاری از بیماران مبتلا به سرطان پستان در هنگام جراحی اولیه، حتی با وجود اینکه از نظر بالینی متاستاز قابل کشف با امکانات کنونی تصویر برداری، نشان نمی‌دهند ولی شواهدی از جدا شدن سلول‌های سرطانی از محل اولیه وجود دارد و با برخی روش‌های جدید اثبات شده‌اند. این سلول‌ها به مکان‌های دور دست مهاجرت می‌کنند و اگر با تشکیل عروق جدید بتوانند محیط مناسبی برای رشد و تکثیر خود ایجاد کنند، توده‌های متاستاز را که از نظر بالینی قابل جستجو باشند، به وجود می‌آورند.

سلول‌های سالم در بدن، مثل سنگفرش‌های یک خیابان در کنار هم قرار می‌گیرند و بین آنها سیمانی وجود دارد که آنها را متصل بهم نگه می‌دارد، این سیمان در واقع همان پروتئین‌های چسبنده سلولی (Cell Adhesion Proteins) هستند که باعث چسبیدن سلول‌ها بهم و به غشای پایه می‌شوند.

برای متاستاز دادن یک سرطان، سلول‌ها باید از غشای پایه عبور کنند و وارد سیستم گردش خون یا لنف شوند، ژن‌های مخصوصی وجود دارند که فرمان تولید پروتئین‌های چسبنده را صادر می‌کنند، اگر این ژن‌ها جهش پیدا کنند و نتوانند عملکرد طبیعی خود را ارائه دهند، پروتئین‌هایی تولید می‌شوند که کارآئی خوبی نخواهند داشت. بنابراین سلول‌ها چسبندگی طبیعی خود به همدیگر و به غشای پایه را از دست می‌دهند در نتیجه از مرزهای طبیعی خود

CD24: یک پروتئین در سطح سلول است که به نظر نقش مهمی در پیشرفت تومور و متاستاز ایفا می‌کند. ظهور بیش از حد این پروتئین در سلول‌های سرطان پستان با درجه تمایز بالای هسته (High Nuclear Grade) ارتباط معنی‌داری دارد. CD24 یک عامل تعیین پیش‌آگهی در سرطان پستان است که رفتار زیستی تهاجمی‌تر، طول عمر کوتاه‌تر و قدرت متاستاز بالاتر را برای بیماران سرطان پستان تخمین می‌زند.^{۱۰۱، ۱۰۲}

P21: یک نشانگر منحصر به فرد است. این نشانگر در واقع اصلی‌ترین واسطه‌ای است که P53 فرمان توقف رشد را از طریق آن القاء می‌کند و علاوه بر این ژن P21 خود به تنهایی نیز باعث آپوپتوز یا مرگ سلولی می‌شود. در یک مطالعه که در سال ۲۰۰۶ منتشر شده است بین ژن P21 و موارد پیشرفته موضعی سرطان پستان (Locally Advanced Breast Cancer) ارتباط معنی‌داری یافت نشد. پلی‌مرفیسم یا چند شکلی در این ژن باعث تغییر در رفتار تومور و افزایش سرعت رشد آن می‌شود. اگر نتایج این مطالعه توسط تحقیقات بعدی تأیید گردد، دیدگاه جدیدی بر موارد سرطان پستان که به سرعت به سمت عود پیش می‌روند، گشوده می‌شود.^{۱۰۳}

STC (Stanoicalcin): دو نوع I و II دارد که در واقع یک عامل بقاء (Survival) برای سلول است و سرطان را به حالت خفتگی فرو می‌برد. به طوری که در مواردی از سرطان پستان که پس از مدت طولانی از شروع بیماری، عود می‌کنند (Late Relapse) سطح این پروتئین بالاتر از مواردی است که به صورت زود هنگام عود (Early Relapse) می‌کنند. اگر نتایج به دست آمده در این مطالعه با تحقیقات بعدی در این زمینه هماهنگ باشد، می‌توان از این پروتئین در به تعویق انداختن سیر تهاجمی سرطان پستان و آهسته کردن سرعت پیشرفت آن، سود جست.^{۱۰۴}

نشانگرهای زیستی دیگری نیز در سال‌های اخیر معرفی شده‌اند که نشان‌دهنده قدرت تهاجمی بالا و پیش‌آگهی ضعیف برای بیماران سرطان پستان هستند عبارتند از:

Repp 86^{۱۰۵}، ALCAM^{۱۰۶}، CCLS، CCR7، CXCR4^{۱۰۷}، Vimentin^{۱۰۸}، Galactin-1^{۱۰۹}

Ki-67: آنتی‌ژن Ki-67 یک نشانگر زیست‌شناختی است که معرف تکثیر سلولی Ki-67 می‌باشد. Ki-67 که با روش IHC برای نمونه‌های بافتی به دست آمده از توده پستانی ارزیابی می‌شود یک عامل تعیین پیش‌آگهی در سرطان پستان، نسبت‌های بالا بودن سطح آن در سلول‌های سرطانی پستان، نشان دهنده پیش‌آگهی ضعیف، تهاجمی بودن تومور و مدت

خارج می‌شوند. محققین نشان داده‌اند که عملکرد طبیعی این ملکول‌های چسبنده در تومورهای پیشرفته بطور پیشرونده‌ای کاهش می‌یابد و یکی از خطرناک‌ترین مراحل تکامل یک سرطان یعنی متاستاز را رقم می‌زند. برداشتن یک توده سرطانی قبل از اینکه وارد این مرحله مهلک شود، میزان مرگ و میر بیماران را به میزان قابل توجهی کاهش خواهد داد. دو نوع از شناخته شده‌ترین این پروتئین‌های چسبنده Integrin و Cadherin هستند که موضوع بسیاری از تحقیقات زیستی در مورد سرطان پستان را به خود اختصاص داده است.^{۱۱۳}

سلول‌های سرطان پستان از نظر توانائی متاستاز، قدرت‌های متفاوتی دارند، سلول‌های سرطانی از محل تومور جدا می‌شوند و به بافت‌های ثانویه می‌رسند. ولی این سلول‌ها فقط در صورتی می‌توانند در این بافت‌ها جایگزین شوند و رشد و تکثیر پیدا کنند که توانائی‌های خاصی از جمله توانائی تولید عروق جدید را داشته باشند. مکانیسم متاستاز پیچیده است و توالی آن بر حسب بافت مورد هدف با هم تفاوت می‌کند.^{۱۱۴} مثلاً استخوان‌ها یکی از شایعترین مکان‌های متاستاز سرطان پستان است به طوری که تا ۷۵٪ بیماران مبتلا به سرطان پستان که دچار بیماری متاستاتیک می‌شوند، درگیری‌های استخوانی دارند. سلول‌های سرطانی پستان که به استخوان‌ها می‌رسند، مقدار زیادی سایتوکاین ترشح می‌کنند که باعث تحریک فعالیت‌های استئوکلاستی در استخوان می‌شوند، فعالیت افزایش یافته استئوکلاست‌ها باعث تولید طیف وسیعی از لنفوکاین‌ها و عوامل رشد می‌شوند که به طور ثانویه روی سلول‌های تومورال تأثیر کرده و باعث تحریک تکثیر در آنها می‌شود. بنابراین شبکه‌ای از سایتوکاین‌ها در استخوان تشکیل می‌شود که تعادل بین تولید و باز جذب استخوان را مختل می‌کند، به تدریج حدود تومور در استخوان گسترش می‌یابد و باز جذب استخوان با واسطه استئوکلاست‌های تحریک شده، افزایش می‌یابد که منجر به کاهش قدرت استخوان، شکستگی‌ها و درد می‌گردد. سلول‌های تومور که به استخوان متاستاز داده‌اند ضمناً قادرند عوامل رشدی را ترشح کنند که باعث فعال شدن استئوبلاست‌ها می‌شود که استخوان‌سازی انجام دهند، ولی این استخوان‌های جدید ضعیفند و قدرت کافی ندارند. درک بهتر زیست‌شناختی متاستاز، روزنه جدیدی در اداره هر چه بهتر و درمان مطلوب‌تر موارد متاستاتیک سرطان پستان فراهم می‌نماید مثل رویکردهای جدید که پیام‌های القا کننده استئوکلاست‌ها را مهار می‌کند و یا از تهاجم و

چسبندگی سلول‌های تومور در محل‌های ثانویه متاستاز، ممانعت می‌نماید.^{۱۱۴-۱۱۹}

با استفاده از برخی خصوصیات زیست‌شناختی در بیماران سرطان پستان، می‌توان پیش‌بینی کرد که یک بیمار به احتمال بیشتری و در زمان کوتاه‌تری از تشخیص اولیه سرطان پستان، دچار بیماری متاستاتیک خواهد شد مثل اندازه بزرگتر توده، وضعیت مثبت غدد لنفاوی، درجه تمایز بالا، PR⁻, P53⁺ و Er(-) و Her-2 و یا مواردی که منحصرأ مطرح شده‌اند مثل CD24^{۳۹} و CCR7, CXR4, P21^{۱۰۱} و CD۱۳۳^{۱۲۰} و CD۱۳۳^{۱۲۰}.

اینکه چرا یک بیمار سرطان پستان که سال‌ها در مرحله بدون بیماری (Disease Free) زندگی می‌کرده است، دچار بازگشت بیماری و متاستاز دور دست می‌شود، هنوز بوضوح مشخص نیست. گرچه نظریه‌های متفاوتی در این مورد مطرح شده است که شاید یکی از پرطرفدارترین آنها ساختار زیستی متفاوت سلول‌های بنیادین (Stem Cell) است که هر نوع سرطان از انواع خاصی از این سلول‌ها منشاء می‌گیرند و به نظر می‌رسد، تفاوت در این سلول‌های بنیادین اولیه است که رفتارهای زیستی متفاوت هر سرطان پستان را در فرد تعیین می‌کند. با اثبات این نظریه و مهار سرطان در همان سلول‌های اولیه شاید بتوان روش‌های جهت پیشگیری از به وجود آمدن سرطان ابداع نمود.^{۱۲۱-۱۲۴}

صدها سال قبل، جراحان فقط به کالبد شناسی یک بیماری و موارد قابل لمس و قابل دید توجه می‌کردند. با پیشرفت علم، توجه آنها کم کم به سمت عملکرد اعضاء و تقابل کارکردی آنها معطوف گردید و درمان جراحی از حد تشریح به سمت فیزیولوژی ارتقاء یافت که باعث بهبود شگرفی در امر درمان بیماران گردید. ولی با وجود همه این تلاش‌ها هنوز هم میزان ابتلا و مرگ و میر بیماران به علت سرطان‌های مختلف و از جمله سرطان پستان بالاست و علیرغم استفاده همه جانبه از رویکردهای درمانی مختلف مثل شیمی درمانی و پرتو درمانی کماکان عده‌ای زیادی به علت سرطان می‌میرند. لذا در دو دهه اخیر سعی شده است، نگاهی فراتر از اینها به بیماری‌های سرطانی معطوف گردد که همان توجه به زیر ساخت‌های زیست - ملکولی این بیماری مهلک و پیچیده است و به نظر می‌رسد راه قطعی و نهائی درمان این بیماری قرار دادن صف اول مبارزه در سطح سلول‌ها و نه اعضای گرفتار باشد. با نظر به آلودگی‌های زیست - محیطی و استرس‌های مختلفی که انسان امروز را دربرگرفته است، دانستن چگونگی تأثیر عوامل بیماری‌زا و مخل سلامتی بشریت در سلول‌های طبیعی و

مولکولی را از سلول تومور در اختیار قرار می‌دهد تا کشف داروهای زیستی جدید (Biologic) به عنوان واکنش‌های ضد سرطان نام برد. هدف دانشمندان از برقراری ارتباط بین زیر ساخت‌های زیست‌شناسی سرطان با تظاهرات بالینی آن، یافتن راهکارهای نو در جهت پیشگیری، ممانعت از گسترش و احیائاً درمان‌های کم‌خطرتر و مطلوب‌تر این معضل جامعه بشری است.

ملکول‌های حیاتی وی، بتواند اثرات سرطان‌زائی این عوامل را به حداقل ممکن برساند. در این راستا پیشرفت‌های بسیاری صورت گرفته که همگی می‌خواهد از ایجاد و پیشرفت سرطان‌ها ممانعت کنند و نه اینکه تنها به درمان یک حادثه پیش آمده بپردازند.

از جمله این پیشرفت‌ها می‌توان به روش‌های جدیدی مثل Gene Microarray Analysis که اطلاعات ژنتیکی و

Abstract:

Clinical Application of Breast Cancer Biology
Review of Literature

Mirmalek S.A. MD^{} , Elham Kani F. MD^{**}*

(Received: 2 Nov 2008 Accepted: 20 April 2009)

Introduction & Objective: Systematic classification of huge new information in breast cancer biology and the devising of practical ways of using this information by breast surgeons.

Materials & Methods: 1836 articles (from 1986 till 2008) were reviewed of which, 827 were chosen and 125 articles were mentioned.

Results: Although the approach to a breast tumor still includes: clinical examination, imaging and sampling, but the attitude towards of it has been basically changed in recent decades.

Conclusions: It seems that the gene mapping of such patient will rule an important play on role in the diagnosis and treatment of the breast tumor patients in the future.

Key Words: Breast Cancer, Biology

* *Assistant Professor of General Surgery, Islamic Azad University of Medical Sciences and Health Services, Boali Hospital, Tehran, Iran*

** *General Surgeon, Kasra Hospital, Tehran, Iran*

References:

1. Howell A et al. Mechanisms of Disease prediction and prevention of breast cancer cellular and molecular interactions. *Nat Clin Pract Oncol* 2005; 2(12): 635-46.
2. Varangot M et al. Clinical evaluation of a panel FNA markers in the detection of disseminated tumor cells in patients with operable breast cancer. *Oncol Rep*. 2005; 14(2): 537-45.
3. Futreal PA et al. Somatic mutations in human cancer insights from resequencing the protein kinase gene family. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 2005; 70: 43-9.
4. Guerrero MR et al. Recent advances in breast cancer biology. *Curr Opin Oncol* 2001; 13(6): 415-9.
5. Murphy N et al. Gene expression profiling in breast cancer towards individualizing patient management. *Pathology* 2005; 37(4): 271-7.
6. Steel CM; Smyth E. Molecular pathology of breast cancer and its impact on clinical practice. *Schweiz Med Wochenschr* 1999; 129(46): 1749-57.
7. Chassevent A et al. S-phase Fraction and DNA ploidy in 633 T₁T₂ Breast cancers. *Clinical cancer Research* 2001; 7(2): 909-17.
8. Stratton MR. Rahman N. The emerging landscape of breast cancer susceptibility. *Nat genet* 2008; 40(1): 17-22.
9. Olah E. The first 20 years of the Department of Molecular Genetics of the National Institute of Oncology (NIO). *Magy Onkol* 2007; 51(2): 89-94.
10. Gerger A et al. A mutagenic approach to predict breast cancer risk. *Breast cancer Res Treat* 2007; 104(2): 159-64.
11. Raza A et al. Biological significance of cell cycle kinetics. *Br J Hematol* 1999; 79: 33-39.
12. Gross JM. Yee D. The type -1 Insulin - link growth factor receptor tyrosine kinase and breast cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2003; 22(4): 327-36.
13. Clarke RB. Anderson E, Howell A. Steroid receptors in human breast cancer. *Trends Endocrinol metab* 2004; 15(7): 316-23.
14. Ingvarsson S. Molecular genetics of breast cancer progression. *Semin cancer Biol* 1999; 9: 277-288.
15. Malkin D and others. Germ line P₅₃ mutations in a familial syndrome of breast cancer. *Science* 1999; 250: 1233-1238.
16. Langerod A et al. TP53 mutation status and gene expression profiles are powerful prognostic markers of breast cancer. *Breast cancer Res* 2007; 9(3): R30.
17. Golubovskaya M, Cane WG. Focal adhesion kinase and P53 signaling in cancer cells. *Int Rev cytol* 2007; 263: 103-53.
18. Adem C et al. ERBB2, TBX2, RPS6KB1 and MYC alteration in breast tissues of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Genes chromosomes cancer* 2004; 41(10): 1-11.
19. Gralow JR. Breast cancer 2004 progress and promise on the clinical front. *Phys med* 2006; 21 Suppl: 2.
20. Hall JM et al. Linkage of early onset familial breast cancer to chromosome 17 q 21. *Science* 1990; 250: 1684-1689.
21. Miki Y et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994; 266: 66-71.
22. Wooster R et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene BRCA2 to chromosome 13 q 12. *Science* 1994; 265: 2088-2090.
23. Berry DA et al. Probability of carrying a mutation of breast-ovarian cancer gene BRCA1 based on family history. *J Natl cancer Inst* 1997; 89: 227-238.
24. Burke W et al. Recommendations for follow up care of individuals with an inherited predisposition to cancer BRCA1 and BRCA2. *JAMA* 1997; 277: 997-1003.
25. Couch FJ et al. BRCA1 mutations in women attending clinics that evaluate the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1997; 336: 227-238.
26. Chapman DD. Cancer genetics. *Semin Oncol Nurs* 2007; 23(1): 2-9.
27. Foulkes WD. Clinically relevant biology of hereditary breast cancer. *Semin Oncol* 2007; 34(5): 379-83.
28. Mooler P et al. Surveillance for familial breast cancer differences in outcome according to BRCA mutation status. *Int J cancer* 2007; 121(5).
29. Tommasi S et al. BRCA1 mutations and polymorphisms in a hospital based consecutive series of breast cancer patient from Apulia Italy. *Mutat Res* 2005; 578(1-2): 395-405.
30. Scully R et al. Dynamic changes of BRCA1 subnuclear location and phosphorylation state are initiated by DNA damage. *Cell* 1997; 8: 265-275.
31. Lundberg C et al. Loss of heterozygosity in human ductal breast tumors indicates a recessive mutation on chromosome 13. *Proc Natl Acad Sci* 1997; 84: 2372-76.
32. Thor AD et al. Accumulation of P53 tumor suppressor gene protein an independent marker of prognosis in breast cancer. *J Natl cancer Inst* 1997; 84: 845-855.
33. Webster LR et al. Histopathologic indicators of breast cancer biology. *Br J cancer* 2005; 92(8): 1366-71.
34. Dean M. Cancer Stem cells redefining the paradigm of cancer treatment strategies. *Mol Interv* 2006; 6(3): 140-8.
35. Desmedt C, Sotiriou C. Proliferation the most prominent predictor of clinical outcome in breast cancer. *Cell cycle* 2006; 5(19): 2198-202.

36. Elston CW. Classification and grading of invasive breast carcinoma. *Verh Dtsch Ges pathol* 2005; 89: 35-44.
37. Gjerstorff MF et al. Identification of genes with altered expression in medullary breast cancer vs ductal breast cancer and normal breast epithelia. *Int J oncol* 2006; 28(6): 1327-35.
38. van laere S et al. Distinct molecular phenotype of inflammatory breast cancer compared to non-inflammatory breast cancer using affymetrix based genome wide gene expression analysis. *Br J cancer* 2007; 97(8): 1165-74.
39. Cabioglu N et al. Expression of growth factor and chemokine receptors new insights in the biology of inflammatory breast cancer. *Ann Oncol* 2007; 18(6): 1021-9.
40. Polyak K, Hu M. D. Myoepithelial cells hold the key for Breast tumor progression. *J mammary Gland Biol Neoplasia* 2005; 10(3): 231-47.
41. Surowiak P et al. Stromal myofibroblasts in breast cancer relations between their occurrence tumor grade and expression of some tumor. *Folia Histochem cytobiol* 2006; 44(2): 111-6.
42. Qiu W et al. No evidence of clonal somatic genetic alterations in cancer associated fibroblasts from human breast and ovarian carcinomas. *Nat Genet* 2008; 40(5): 650-5.
43. Borresen AL et al. Screening for germline TP₅₃ mutations in breast cancer patients. *Cancer Res* 1997; 52(11): 3234-3236.
44. Li FP et al. A cancer family Syndrom in twenty-four kindreds. *Cancer Res* 1998; 48: 5358-5362.
45. Janin N et al. Breast cancer risk in Ataxia telangectasia (AT) heterozygotes. *Br J Cancer* 1999; 80: 1042-45.
46. Swift M et al. Breast and other cancers in families with Ataxia-telangectasia. *N Engl J Med* 1997; 316: 1289-1294.
47. Yu Y et al. Biochemistry and biology of ARHI (DIRAS3) an imprinted tumor suppressor gene whose expression is lost in ovarian and breast cancer. *Methods Enzymol* 2006; 407: 455-68.
48. Zhang J et al. Cystatin m a novel candidate tumor Suppressor gene for breast cancer. *Cancer Res* 2004; 64(19): 6957-64.
49. Balducci L. Epidemiology of cancer and aging. *J oncol Manag* 2005; 14(2): 47-50.
50. Ivkovi kapical T et al. The influence of aging on pathologic and immunobiologic parameters of invasive ductal breast carcinoma. *Vojnosanit pregl* 2006; 63(11): 921-7.
51. Benz CC et al. Understanding the age dependency of breast Cancer biomarkers. *Adv Gerontol* 2003; 11: 117-20.
52. Klauber DeMore N. Tumor biology of breast cancer in young women. *Breast Dis* 2005; 23: 9-15.
53. Balducci L. Management of cancer in the elderly. *Oncology (Williston Park)* 2006; 20 (2): 135-43.
54. Benz CC. Import of aging on the biology of breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 66(1): 65-74.
55. Zabicki K et al. Breast cancer diagnosis in women < or = 40 versus 50 to 60 years increasing size and stage disparity compared with older women overtime. *Ann Surg Oncol* 2006; 13(8): 1072-7.
56. Jacquelyn K, Beals. Study identifies unique biology of braest cancer arising in younger wome. *Cancer net* 2007; 53(4): 234-38.
57. Masi CM, Olopade OI. Racial and ethnic disparities in breast cancer a multi level perspective. *Med Clin North Am* 2005; 89(4): 753-70.
58. Amend K et al. Breast Cancer in African American Women differences in tumor biology from European American Women. *Cancer Res* 2006; 66(17): 8327-30.
59. Ikpatt Of et al. Proliferation in African breast cancer biology and prognostication in Nigerian breast cancer material. *Mod Pathol* 2002; 15(8): 783-9.
60. Selaru FM et al. An unsupervised approach to identify molecular phenotypic components influencing breast cancer features. *Cancer Res* 2004; 64(5): 1584-8.
61. Rose DP et al. Tumor biology and prognosis in black breast cancer patients. *Cancer Detect Prev* 2001; 25(1): 16-31.
62. Stark a et al. Advanced stages and poorly differentiated grade are associated with an increased risk of Her2/neu positive breast carcinoma only in white women findings from a prospective cohort study of African - American and White - American women. *Breast cancer Res Treat* 2008; 107(3): 405-14.
63. Esteva FJ, Hortobagyi GN. Prognostic molecular markers in early breast cancer. *Breast Cancer Res* 2004; 6(3): 109-18.
64. Loning PE. Breast cancer prognostication and prediction are we maing progress. *Ann Oncol* 2007; 18 suppl 8: viii 3-7.
65. Eigeliene N et al. Effects of estradiol and medroxyprogesterone acetate on morphology proliferation and apoptosis of human breast tissue in organ cultures. *BMC Cancer* 2006; 6: 246.
66. Shao W, Brown M et al. Advances in estrogen receptor biology prospects for improvements in targeted breast cancer therapy. *Breast Cancer Res* 2004; 6(1): 39-52.
67. Huang J et al. Molecular basis of therapeutic strategies for breast cancer. *Curr Drug Targets Immune Endor Metabol Disord* 2005; 5(4): 379-96.
68. Markey CM et al. Mammalian development in a changing environment exposure to endocrine disruptors reveals the developmental plasticity of steroid hormone target organs. *Evol Dev* 2003; 5(1): 67-75.
69. Vona Davis L, Rose DP. Adipokines as endocrine, Paracrine and autocrine factors in breast cancer rik and progression. *Endo Relat Cancer* 2007; 14(2): 189-206.

70. Foidrat JM et al. Estradiol and progesterone regulate the proliferation of human breast epithelial cells. *Fertil Steril* 1998; 69(5): 963-969.
71. Colditz GA. Relationship between estrogen levels use of hormone replacement therapy and breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; 90(11): 814-823.
72. Dontu G, Wicha MS. Survival of mammary stem cells in suspension culture implications for stem cell biology and neoplasia. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2005; 10(1): 75-86.
73. Burger H et al. The significance of normal tissue in the development of breast cancer new concepts of early carcinogenesis. *Pathology* 2006; 27(5): 319-25.
74. Fatima S, Farid N, Gill S. Breast cancer steroid receptors and other prognostic indicators. *J Coll Physicians Surg Pak* 2005; 15(4): 230-3.
75. Lanari C, Molinolo AA. Progesterone receptors animal models and cell signaling in breast cancer. Diverse activation pathways for progesterone receptor possible implications for breast biology and cancer. *Breast Cancer Res* 2002; 4(6): 240-3.
76. Tonini G et al. Hormone biological therapy in metastatic breast cancer preclinical evidence clinical studies and future directions. *Expert Opin Biol Ther* 2008; 8(2): 221-34.
77. Massarweh S, Schiff R. Resistance to endocrine therapy in breast cancer exploiting estrogen receptor/growth factor signaling crosstalk. *Endocr Relat Cancer* 2006; 13 Suppl.
78. Lin CY et al. Inhibitory effects of estrogen receptor beta on specific hormone-responsive gene expression and association with disease outcome in primary breast cancer. *Breast Cancer Res* 2007; 9(2): R25.
79. Gruvberger Saal SK et al. Estrogen receptor beta expression is associated with tamoxifen response in ER alpha negative breast cancer. *Clin Cancer Res* 2007; 13(7): 1987-94.
80. Shyamala G et al. Effect of c-neu/ErbB2 expression levels on estrogen receptor alpha dependent proliferation in mammary epithelial cells implications for breast cancer biology. *Cancer Res* 2006; 66(21): 10391-8.
81. Jacobsen BM et al. Progesterone independent effects of human progesterone receptors (PR) in estrogen receptor positive breast cancer PR isoform specific gene regulation and tumor biology. *Mol Endocrinol* 2005; 19(3): 574-87.
82. Harvey PW et al. Hyperprolactinemia as an adverse effect in regulatory and clinical toxicology role in breast and prostate cancer. *Hum Exp Toxicol* 2006; 25(7): 395-404.
83. Levin ER, Pietras RJ. Estrogen receptors outside the nucleus in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 108(3): 351-61.
84. Ito K. Hormone replacement therapy and cancers, the biological roles of estrogen and progesterin in tumor genesis are different between the endometrium and breast. *Tohoku J Exp Med* 2007; 212(1): 1-12.
85. Wu Y et al. Clinical Significance of Akt and Her2/neu over expression in African and Latina women with breast cancer. *Breast Cancer Res* 2008; 10(1): R3.
86. Fleishman SJ et al. Aputative molecular activation switch in the trans membrane domain of erbB2. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99(25): 15937-40.
87. Lo HW, Hang MC. Nuclear EGFR signaling network in cancers linking EGFR pathway to cell cycle progression nitric oxide pathway and patient survival. *Br J Cancer* 2007; 96 Suppl: R16-20.
88. Dawood S et al. Prognostic significance of Her2 status in women with inflammatory breast cancer. *Cancer* 2008; 112(9): 1905-11.
89. Glockner S et al. Marked intratumoral heterogeneity of c - myc and cyclinD, but not of c - erbB2 amplification in breast cancer. *Lab Invest* 2002; 82(10): 1419-26.
90. Clarkson RW et al. HER2 testing in breast cancer NCCN Task Force report and recommendations. *JNatl Compr Canc Netw* 2006; 4 Suppl.
91. Yarden Y. Biology of HER2 and its importance in breast cancer. *Oncology* 2001; 61 Suppl 2: 1-13. A. Jeo AK et al. Cyclin D1 overexpression is associated with estrogen expression. *Anticancer Res* 2005; 25(1A): 273-81.
92. Fransca F et al. Insulin and hybrid insulin/IGF receptors are major regulators of breast cancer cells. *Breast Disease* 2003; 17: 73-89.
93. Ibrahim YH, Yee D. Insulin like growth factor - I and breast cancer therapy. *Clin Cancer Res* 2005; 11(2 pt 2): 944-50.
94. Yanochko GM, Eckhart W. Type I insulin - like growth factor receptor over expression induces proliferation and anti - apoptotic signaling in a three dimensional culture model of breast epithelial cells. *Breast Cancer Res* 2006; 8(2): R18.
95. Franska F et al. The role of insulin receptors and IGF - I receptor in cancer and other disease. *Arch physiol Biochem* 2008; 114(1): 23-37.
96. Koda M et al. Expression of insulin like growth factor I receptor, estrogen receptor alpha in human breast cancer. *Oncol Rep* 2005; 14(1): 93-8.
97. Hjder SM. Sex steroid regulation of vascular endothelial growth factor in breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2006; 13(3): 667-87.
98. Wood PA et al. Cancer growth and spread are salutatory and phase locked to the reproductive cycle through mediators of angiogenesis. *Mol Cancer Ther* 2005; 4(7): 1065-75.
99. Fuckar D et al. VEGF expression is associated with negative estrogen receptor status in patients with breast cancer. *Int J Surg Patol* 2006; 14(1), 49-55.
100. Garvin S et al. Estradiol increases VEGF in human breast studies by whole tissue culture. *Cell Tissue Res* 2006; 325(2): 245-51.
101. Bircan S et al. CD24 expression in ductal carcinoma insitu and invasive ductal carcinoma of breast. *Pathol Res Pract* 2006; 202(8): 569-76.

102. Kristensen G et al. CD24 expression is a new prognostic marker in breast cancer. *Clin Cancer Res* 2003; 9(13): 4906-13.
103. Staalesen V et al. The novel P21 polymorphism P21G251A is associated with locally advanced breast cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12(20 pt 1): 6000-4.
104. Joensuu K et al. Tumor dormancy elevated expression of stanniocalcins in late relapsing breast cancer. *Cancer Lett* 2008; 265(1): 76-83.
105. Mohsenifar J et al. Prognostic values of proliferative markers Ki - 67 and repp86 in breast cancer. *Arch Iran Med* 2007; 10(1): 27-31.
106. Burkhardt M et al. Cytoplasmic overexpression of ALCAM is prognostic of disease progression in breast cancer. *J Clin Pathol* 2006; 59(4): 403-9.
107. Walser TC; Fulton AM. The role of chemokines in the biology and therapy of breast cancer. *Breast Dis* 2004; 20: 137-43.
108. Korsching E et al. The origin of Vimentin expression in invasive breast cancer. *J Pathol* 2005; 206(4): 451-7.
109. Jung EJ et al. Galactin - 1 expression in cancer associated stromal cells correlates tumor invasiveness and tumor progression in breast cancer. *Int J Cancer* 2007; 120(11): 2331-8.
110. Li BJ et al. Expression correlation of Ki - 67 to P53, VEGF and e - erbB2 genes in breast cancer and their clinical significances. *Ai Zheng* 2004; 23(10): 1176-9.
111. Jalava P et al. Ki - 67 immunohistochemistry a valuable marker in prognostication but with a risk of misclassification. *Histopathology* 2006; 48(6): 674-82.
112. Dowsett M et al. Prognostic value of ki - 67 expressions after short - term presurgical endocrine therapy for primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(2): 167-70.
113. Sommers CL: The role of cadherin - mediated adhesion in breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 1996; 1: 219-229.
114. Harvey HA, Cream LR. Biology of bone metastases causes and consequences. *Clin Breast Cancer* 2007; 7 Suppl 1: S7-S13.
115. Allan AL et al. Tumor dormancy and cancer stem cells implication for biology and treatment of breast cancer metastasis. *Breast Dis* 2006; 26: 87-98.
116. Cristofanilli M et al. Circulating tumor cells in metastatic breast cancer biology staging beyond tumor burden. *Clin Breast Cancer* 2007; 7(6): 471-9.
117. Akhtari M et al. Biology of breast cancer bone metastasis. *Cancer Biol Ther* 2008; 7(1): 3-9.
118. Giarnieri E et al. Detection characterization and clinical significance of circulating cancer cells in patients surgically treated for breast cancer. *G Chir* 2004; 25(5): 194-8.
119. Cristofanilli M. Circulating tumor cells disease progression and survival in metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 2006; 33(3 Suppl 9): S9-14.
120. Local recurrence after mastectomy for breast cancer analysis of clinicopathological, biological and prognostic characteristics. *Breast Cancer Treat* 2007; 102(1): 61-73.
121. Ma AM et al. Primary breast tumor characteristics predicting aggressive nodal involvement. *Am J Surg* 2007; 194(4): 474-6.
122. Moutouh de Parseval LA, Chan KW. Modulation of cellular differentiation and cell fate for cancer therapy. *Curr Opin Investig Drugs* 2004; 5(12): 1268-73.
123. Tang C et al. Cancer stem cell target for anti - cancer therapy. *FASEB J* 2007; 21(14): 3777-85.
124. Iannolo G et al. Apoptosis in normal and cancer stem cells. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 66(1): 42-51.
125. Driouch K et al. Gene arrays for diagnosis, prognosis and treatment of breast cancer. *Clin Exp Metastasis* 2007; 24(8): 575-85.