



وزارت علوم، تحقیقات و فناوری

دانشگاه دامغان
دانشکده زیست شناسی

پایان نامه کارشناسی ارشد بافت شناسی و جنین شناسی

بررسی اثر نانوکورکومین بر سلول سرطان پستان رده ۴T۱

توسط:

بهناز عارفزاده

استادان راهنما:

دکتر آرزو رضایی

دکتر سوسن کبودانیان اردستانی

استاد مشاور:

دکتر محمد تقی قربانیان

شهریور ۹۳

به نام خدا

بررسی اثر نانوکورکومین بر سلول سرطان پستان رده ۴T۱

به وسیله‌ی:

بهناز عارف زاده

پایان نامه

ارائه شده به تحصیلات تکمیلی دانشگاه به عنوان بخشی

از فعالیت‌های تحصیلی لازم برای اخذ درجه‌ی کارشناسی ارشد

در رشته‌ی:

زیست‌شناسی (بافت شناسی و جنین شناسی)

از دانشگاه دامغان

ارزیابی و تایید شده توسط کمیته پایان نامه با درجه: بسیار خوب

دکتر آرزو رضایی، استادیار، رشته زیست شناسی، گرایش بیوشیمی، دانشکده زیست شناسی، دانشگاه دامغان
(استاد راهنما)

دکتر سوسن کبودانپان اردستانی، استاد، رشته علوم تغذیه، گرایش ایمنولوژی، مرکز تحقیقات بیوشیمی و بیوفیزیک،
دانشگاه تهران (استاد راهنما)

دکتر محمدتقی قربانپان، استادیار، رشته زیست شناسی، گرایش علوم تشریح، دانشکده زیست شناسی، دانشگاه دامغان
(استاد مشاور)

دکتر سعید زواره، استادیار، رشته زیست شناسی، گرایش بیولوژی تولیدمثل، دانشکده زیست شناسی دانشگاه دامغان
(استاد داور)

دکتر تقی لشکربلوکی، استادیار، رشته زیست شناسی، گرایش بیوشیمی، دانشکده زیست شناسی دانشگاه دامغان
(استاد داور)

دکتر رضا نادری، استادیار، رشته زیست شناسی، گرایش سیستماتیک گیاهی دانشکده زیست شناسی دانشگاه دامغان
(نماینده تحصیلات تکمیلی)

شهریور ۱۳۹۳

تقدیم به

پدر و مادر عزیز و مهربانم

که در سختی ها و دشواری های زندگی، همواره یاری دلسوز و فداکار و

پشتیبانی محکم و مطمئن برایم بوده اند.

خداوند هیچ کس شکر و سپاست را به حد کمال به جانیاورد چرا که بر هر شکری که کند آن شکر هم نعمت و احسانت می باشد و شکری دیگر بر او لازم آید از برادران عزیزم محمد و مجید و همسر مهربانم که همواره در طول تحصیل متعل زحمت بودند و وجودشان مایه دلگرمی من می باشد پاسکزارم.

سرکار خانم دکتر آرزو رضایی، قلب پر مهرتان آتقدراز محبت و بخشش لبریزی باشد که خداوند نعمت ساگردی شمارا به من عطا نموده و چه زیبا با صبر و سکینایی و با دوستی صبورانه، مریاری نموده اید تا با اندرزهای پرگوارتان طعم شیرین علم و زندگی را با هم احساس کنم.

پاس بیکران از استاد فرزانه و دلسوزم، سرکار خانم دکتر سوسن کبودانیان اردستانی که در کمال سه صدر با حسن خلق و فروتنی، از پیچگی در این عرصه بر من دریغ نمودند و زحمت راهبانی این پیمان نامه را بر عهده گرفتند.

باشکر از استاد گرامی جناب آقای دکتر محمد تقی قربانیان که از مساعدت ایشان در امر مشاوره این پیمان نامه برخوردار بوده ام.

پاس بیکران از استاد ارجمند جناب آقای دکتر سعید زواره که با صبر و تحمل و راهبانیهایشان در به سرانجام رساندن این پیمان نامه مریاری نمودند از جناب آقای دکتر سعید زواره و دکتر تقی لشکر بلوکی که زحمت داروی این پیمان نامه را بر عهده داشتن کمال شکر و سپاسگزاری را دارم و از نماینده محترم تحصیلات تکمیلی جناب آقای دکتر رضاناوری صمیمانه سپاسگزارم.

شکر و سپاس از سرکار خانم دکتر سید طیحه صفوی و خانم دکتر راحله ساگردی که همواره مرا مورد لطف خود قرار داده و با سخاوتی سوالات من بوده اند.

از همه ی اساتید عالی قدر دانشکده زیست شناسی که در راه کسب علم و معرفت مریاری نمودند صمیمانه سپاسگزارم.

سپاس از همه ی دوستان مهربانم، دانشجویان کارشناسی گروه بیوشیمی و بیوفیزیک دانشگاه تهران و دانشجویان کارشناسی ارشد بافت شناسی و جنین شناسی سال ۹۰ دانشگاه دامغان و تمامی عزیزانی که در این دوره از تحصیل سخات خوب و بیادماندنی را در کنارشان سپری کردم.

چکیده

بررسی اثر نانوکورکومین بر سلول سرطان پستان رده ۴T۱

به وسیله‌ی:

بهناز عارف‌زاده

بیماری سرطان با رشد کنترل نشده سلول‌های غیرطبیعی همراه است. سرطان پستان یکی از انواع شایع سرطان است که ۱۸ درصد از کل سرطان‌های زنان را به خود اختصاص داده است. کشف داروهای جدید ضد سرطان به دلیل مشکلات داروهای در دسترس کنونی مثل سمیت و مقاومت دارویی ضروری است. کورکومین از ریزوم گیاه زردچوبه استخراج شده است. از پودر کورکومین برای درمان اختلالات صفراوی، بی‌اشتهایی، التهاب، اختلالات کبدی، بهبود زخم، سینوزیت و روماتیسم استفاده می‌شود. کورکومین دارای اثرات دارویی در مسیرهای آپوپتوز، ضد تکثیر سلولی، آنتی‌اکسیدانت و ضدگرایی است. پیشنهاد شده از اثرات این ترکیب در پیشگیری از سرطان استفاده شود. با این حال، حلالیت بسیارضعیف آن در محیط آبی باعث محدودیت استفاده از این ترکیب ارزشمند شده است. در این مطالعه از دندروزوم به خاطر حلالیت در آب، داشتن ابعاد نانو و عدم سمیت سلولی برای انتقال کورکومین به سلول استفاده شده است. ما فعالیت سیتوتوکسیک ترکیبات علیه رده سلول سرطانی پستان ۴T۱ موش BALB/c را با استفاده از سنجش استاندارد MTT ارزیابی کردیم. نانوکورکومین مرک و سنتز شده در آزمایشگاه داخل کشور بطور معنی‌داری نسبت به کورکومین حل شده در اتانول موجب مرگ سلول‌های ۴T۱ شدند. همچنین پس از تیمار سلول‌ها با نانوکورکومین و کورکومین حل شده در اتانول، درصد سلول‌های آپوپتوز یافته با استفاده از رنگ آمیزی اتیدیوم بروماید/آکریدین اورنج و شمارش سلولی با میکروسکوپ فلورسنت بررسی گردید. نانوکورکومین مرک (کورکومین حل شده در دندروزوم) ۵۲/۶ درصد و کورکومین مرک حل شده در اتانول ۱۸/۹ درصد آپوپتوز را در سلول‌های ۴T۱ القا نمودند که تقریباً نزدیک به کنترل مثبت (دکسوروبیسین) می‌باشد.

علاوه بر این، ما وضعیت استرس اکسیداتیو و تولید نیتریک اکساید (NO) را نیز در رده سلولی ۴T۱ تیمار شده با ترکیبات بررسی نمودیم. اگرچه همه ترکیبات بعد از ۶ ساعت میزان NO را افزایش دادند اما نانوکورکومین به طور معنی‌داری میزان NO را ۶ و ۲۴ ساعت بعد در سلول‌های ۴T۱ افزایش داد. در بررسی فعالیت آنتی‌اکسیدانتی ترکیبات با روش ABTS همه ترکیبات به غیر از نانو خاصیت آنتی‌اکسیدانتی را نشان می‌دهند. همچنین نانوکورکومین و کورکومین محلول در اتانول روی تولید ROS اثری نداشتند.

واژگان کلیدی: نانوکورکومین، سرطان پستان، ۴T۱

فهرست مطالب

عنوان	صفحه
فصل اول مقدمه و مروری بر مطالعات گذشته	۲
۱-۱ سرطان و چرخه سلولی	۲
۲-۱ سرطان پستان و انواع آن	۴
۱-۲-۱ انواع سرطان پستان را میتوان به غیر تهاجمی و تهاجمی تقسیم کرد:	۶
۲-۱-۲ انواع سرطان پستان مهاجم	۷
۳-۱ متاستاز	۸
۴-۱ عوامل موثر در ابتلا به سرطان	۸
۲-۴-۱ سابقه خانوادگی سرطان پستان	۸
۳-۴-۱ ژن	۹
۵-۴-۱ چرخه‌ی قاعدگی	۹
۶-۴-۱ عوامل موثر در ابتلا به سرطان	۹
۵-۱ روش‌های شناسایی	۱۰
۶-۱ نقش هورمون‌ها در انواع سرطان پستان	۱۰
۷-۱ درمان سرطان سینه	۱۱
۱-۷-۱ جراحی	۱۲
۲-۷-۱ رادیو درمانی	۱۲
۳-۷-۱ هورمون درمانی	۱۲
۴-۷-۱ تاموکسیفن	۱۲
۵-۷-۱ رالوکسیفن	۱۳
۶-۷-۱ مهار کننده آروماتاز	۱۳
۷-۷-۱ شیمی‌درمانی	۱۳
۸-۱ سیستم تحویل دارویی	۱۴
۱-۸-۱ انواع نانوذرات	۱۴
۱-۸-۱-۱ نانوذرات پلیمری (ترکیب پلیمر-دارو)	۱۶
۲-۸-۱-۱ دندریمر	۱۶
۳-۸-۱-۱ لیپوزوم	۱۷
۴-۸-۱-۱ نانوذرات ویروسی	۱۷
۵-۸-۱-۱ نانوتوبول‌های کربنی	۱۷
۲-۸-۱ ویژگی‌های اندازه و سطح نانوذرات	۱۸
۳-۸-۱ درمان هدفمند با هدفمند با استفاده از سیستم‌های تحویل دارو	۱۹
۹-۱ کورکومین	۱۹
۱۰-۱ اثر کورکومین بر سلول‌های سرطانی	۲۲
۱۱-۱ اثرات بیولوژیک کورکومین:	۲۳
۱-۱۱-۱ اثر آنتی‌اکسیدانت کورکومین	۲۳
۲-۱۱-۱ اثر ضد التهابی کورکومین	۲۳

۳-۱۱-۱	اثرات ضد سرطانی کورکومین	۲۴
۱-۳-۱۱-۱	انکوپروتیین‌ها	۲۴
۲-۳-۱۱-۱	فاکتورهای رشد و مسیرهای پیام‌رسانی سلولی آن‌ها	۲۴
۳-۳-۱۱-۱	فاکتورهای رونویسی	۲۵
۴-۳-۱۱-۱	ژن‌های سرکوبگر تومور	۲۶
۵-۳-۱۱-۱	فاکتورهای التهابی	۲۶
۶-۳-۱۱-۱	آپوپتوز	۲۷
۱۲-۱	تولید گونه‌های فعال اکسیژن در مرگ سلولی	۲۹
	فصل دوم مواد و روش‌ها	۳۳
۱-۲	مواد	۳۴
۱-۱-۲	مواد شیمیایی مصرف شده	۳۴
۲-۱-۲	مواد زیستی مصرف شده	۳۴
۳-۱-۲	سایر مواد	۳۴
۴-۱-۲	رده سلولی	۳۴
۵-۱-۲	ترکیبات	۳۴
۲-۲	بافرها و محلول‌ها	۳۵
۱-۲-۲	تهیه محیط کشت RPMI-۱۶۴۰	۳۵
۳-۲-۲	تهیه رنگ فلورسانس	۳۵
۴-۲-۲	مواد لازم برای تست سنجش نیتریک اکساید	۳۶
۵-۲-۲	تهیه و آماده سازی سرم	۳۶
۶-۲-۲	تهیه نانوکورکومین	۳۶
۷-۲-۲	تهیه محلول MTT	۳۷
۸-۲-۲	تهیه غلظت‌های مختلف دوکسوروبیسین و ترکیبات	۳۷
۳-۲	روش‌ها	۳۷
۱-۳-۲	کشت سلول	۳۷
۲-۳-۲	تکثیر و تریپسینه کردن سلول‌ها	۳۸
۳-۳-۲	فریز کردن سلول‌ها	۳۹
۴-۳-۲	ذوب سلول	۴۰
۵-۳-۲	شمارش سلولی با تریپان بلو	۴۰
۶-۳-۲	تعیین درصد مهار رشد سلول و IC _{۵۰} ترکیبات با استفاده از روش MTT	۴۱
۷-۳-۲	رنگ آمیزی سلول با آکریدین اورنج و اتیدیم بروماید	۴۳
۸-۳-۲	اندازه‌گیری میزان نیتریک اکساید	۴۴
۹-۳-۲	تست آنتی‌اکسیدانسی ABTS	۴۶
۱۰-۳-۲	اندازه‌گیری میزان گونه‌های واکنش پذیر اکسیژن	۴۶
	فصل سوم نتایج	۴۹
۱-۳	تعیین درصد مهار و IC _{۵۰} ترکیبات بر روی رده سلولی ۴T۱	۵۰
۲-۳	بررسی تغییرات مورفولوژیکی سلول‌های تیمار شده با IC _{۵۰} ترکیبات	۵۲
۳-۳	محاسبه درصد سلولهای آپوپتوز یافته با رنگ آمیزی آکریدین اورنج و اتیدیم بروماید	۵۴
۴-۳	اندازه‌گیری نیتریک اکساید در رده سلول ۴T۱	۵۷
۵-۳	تست ABTS برای سنجش فعالیت آنتی‌اکسیدانسی ترکیبات	۶۳
۶-۳	اندازه‌گیری میزان گونه‌های واکنش پذیر اکسیژن در رده سلولی ۴T۱	۶۶

۶۸ فصل چهارم بحث و نتیجه گیری
۷۳ ۱-۴ نتیجه گیری کلی
۷۵ ۲-۴ پیشنهادها
۷۸ فهرست منابع

فهرست شکل ها

عنوان	صفحه
شکل ۱-۱ ساختار غده پستان	۶
شکل ۱-۲ انواع نانوذرات به عنوان سیستمهای تحویل دارو	۱۵
شکل ۱-۳ گیاه زردچوبه و فرم کتو و انولی کورکومین	۲۰
شکل ۱-۴ ساختار کورکومین، دمتوکسی کورکومین و بیس دمتوکسی کورکومین	۲۱
شکل ۱-۵ مرگ سلولی از طریق آپوپتوز (مسیر درونی)	۲۸
شکل ۲-۱ نمایی از لام نئوبار زیر میکروسکوپ	۴۱
شکل ۲-۲ مکانیسم واکنش اندازه گیری NO_2^- با استفاده از معرف گریس	۴۵
شکل ۲-۳ واکنش تبدیل DCFH-DA به DCF	۴۷
شکل ۳-۱ مقایسه IC_{50} های بدست آمده از ترکیبات بر روی رده سلولی ۴T۱ موش BALB/c	۵۲
شکل ۳-۲ بررسی تغییرات مورفولوژیکی حاصل از آپوپتوز در رده سلولی ۴T۱ با استفاده از میکروسکوپ اینورت	۵۳
شکل ۳-۳ بررسی تغییرات حاصل از آپوپتوز در رده سلولی ۴T۱ با استفاده از میکروسکوپ فلورسنت با استفاده از رنگ آمیزی آکریدین اورنج و اتیدیوم بروماید	۵۴
شکل ۳-۴ مقایسه درصد سلول های آپوپتوزی در رده سلولی ۴T۱ تیمار یافته با ترکیبات مورد آزمایش	۵۷
شکل ۳-۵ منحنی استاندارد بدست آمده برای تعیین غلظت نیتريت	۵۹
شکل ۳-۶ مقایسه میزان تولید نیتريك اكساید در رده سلول ۴T۱ پس از تیمار با ترکیبات به مدت ۶ ساعت بر حسب میکرومولار	۶۱
شکل ۳-۷ مقایسه میزان تولید نیتريك اكساید در رده سلول ۴T۱ پس از تیمار با ترکیبات به مدت ۲۴ ساعت بر حسب میکرومولار	۶۳
شکل ۳-۸ مقایسه درصد مهار آنتی اکسیدانتي ترکیبات	۶۴
شکل ۳-۹ منحنی استاندارد Trolox	۶۴
شکل ۳-۱۰ داده های فعالیت آنتی اکسیدانتي ترکیبات با روش ABTS	۶۷
شکل ۳-۱۱ هیستوگرام داده های فلو سایتومتری	۶۷

فهرست جدول ها

صفحه

عنوان

- جدول ۱-۳ نتایج حاصل از تست MTT و میزان IC_{50} ترکیبات. داده ها بر حسب μM و $\mu g/ml$ میباشد. ۵۱.....
- جدول ۲-۳ درصد سلول های آپوپتوز یافته $4T1$ تحت تاثیر ترکیبات مورد آزمایش. ۵۶.....
- جدول ۳-۳ جذب های بدست آمده برای غلظت های مختلف نیترات سدیم جهت رسم منحنی استاندارد. ۵۹.....
- جدول ۴-۳ داده های حاصل از تولید نیتریک اکساید بر رده سلولی $4T1$ پس از تیمار با ترکیبات به مدت ۶ ساعت. ۶۰.....
- جدول ۵-۳ داده های حاصل از تولید نیتریک اکساید بر رده سلولی $4T1$. ۶۲.....
- پس از تیمار با ترکیبات به مدت ۲۴ ساعت. ۶۲.....
- جدول ۶-۳ داده های حاصل از درصد مهار ترکیبات با ABTS. ۶۴.....
- جدول ۷-۳ داده های فعالیت آنتی اکسیدانتهی ترکیبات با روش ABTS. ۵۱.....

فصل اول

مقدمه و مروری بر مطالعات گذشته

۱-۱ سرطان و چرخه سلولی

چرخه سلولی مجموعه‌ای از وقایع سازماندهی شده است که مسئول تقسیم صحیح سلول مادر به دو سلول دختری می‌باشد. این فرایند نیازمند انرژی بالا برای همانندسازی و جداسازی صحیح ژنوم بوده و شامل چهار مرحله‌ی متوالی رفتن از فاز آرامش (فاز G_0) به فاز تکثیر (M ، G_2 ، S ، G_1) و برگشت به فاز آرامش می‌باشد [۱].

تکثیر سلولی مکانیسم ضروری رشد و تکامل و بازسازی موجودات یوکاریوتی است، با این حال یکی از مخرب‌ترین بیماری‌های عصر ما (سرطان) را موجب می‌شود. در واقع بی‌نظمی در چرخه‌ی سلولی زمینه‌ای برای تکثیر نابجای سلولی است که مشخصه سرطان و از دست دادن کنترل نقاط بازرسی چرخه سلولی و در نتیجه بی‌ثباتی ژنتیکی می‌باشد [۲].

در سلول‌های طبیعی بین پیام‌های پیشرفت رشد و پیام‌های بازدارنده رشد تعادل کنترل شده‌ای وجود دارد، طوریکه تکثیر تنها در زمان مورد نیاز رخ دهد. اما در سلول‌ها توموری این فرایند مختل می‌شود و تکثیر سلولی بدون کنترل ادامه دارد و تمایز ممکن است از دست برود. علاوه بر این روند طبیعی مرگ برنامه ریزی شده سلولی که در سلول‌های طبیعی وجود دارد ممکن است عمل نکند [۳].

سلول‌های سرطانی از بسیاری جهات از جمله کنترل رشد، شکل، واکنش‌های بین سلولی، خواص غشا، ساختار اسکلت سلولی، ترشحات پروتئینی و بیان ژنی با سلول‌های طبیعی متفاوت هستند [۴].

در مورد عوامل ایجاد کننده سرطان نظریه‌های متفاوتی وجود دارد از جمله عامل ویروسی، اختلالات کروموزومی، جهش سوماتیک، انباشته شدن جهش‌های متعدد، فرار از نظارت سیستم ایمنی Surveillances و غیره. شایع‌ترین نظریه‌ی کنونی سرطان این است که سرطان در نتیجه ایجاد جهش‌های تصادفی در ژن‌های حیاتی که رشد و تمایز سلولی را کنترل می‌کنند، ایجاد می‌شود. نظریه Immunosurveillance نقش مکمل را برای نظریه جهش ایفا می‌کند. زمانی که یک جهش از سیستم ایمنی در امان بماند می‌تواند یک تومور بالینی را تشکیل دهد [۵].

بر اساس منشا بافتی چهار نوع سرطان وجود دارد: (الف) کارسینوما: مشتق شده از سلول‌های اپیتلیالی که سطوح را پوشش می‌دهند مثل پوست، کلون و غیره. تقریباً ۹۰٪ تمام سرطان‌های انسانی کارسینوما هستند. (ب) سارکوما: شامل سرطان‌های بافت همبند مانند عضله، استخوان، غضروف و بافت فیبروزی است. تقریباً ۲٪ از سرطان‌ها سارکوما هستند. (ج) و (د) لوسمی و لنفوم: به ترتیب از سلول‌های تشکیل دهنده خون و سلول‌های سیستم ایمنی منشا می‌گیرند و شامل تقریباً ۸٪ تمام سرطان‌ها می‌شود [۶].

براساس پتانسیل متاستاتیک دو طبقه بندی از سرطان وجود دارد (الف): تومور خوش خیم یا آدنوم: زمانی که رشد سلولی غیر قابل کنترل شود توده‌ای از سلول‌ها به شکل خوشه باقی می‌ماند (ب): تومور بدخیم یا آدنوکارسینوما: زمانی که تومور به بافت‌های طبیعی حمله می‌کند و در سراسر بدن پخش می‌شوند. به عبارتی همه تومورها منجر به ایجاد سرطان نمی‌شوند و ممکن است خوش خیم باشند [۶].

سرطان با ایجاد جهش در ژن‌هایی که در کنترل چرخه‌ی سلولی نقش دارند آغاز می‌شود. جهش می‌تواند به صورت ارثی یا در اثر عوامل محیطی به وجود آید. به طور کلی ژن‌های که نقص در آنها منجر به از دست رفتن کنترل رشد و تکثیر سلول‌ها و بروز سرطان می‌شوند به دو دسته تقسیم می‌شوند: ژن‌های سرکوبگر تومور و انکوژن‌ها [۴].

۱-ژن‌های سرکوبگر تومور پروتیین‌های را کد می‌کند که از یک مسیر یا مسیرهای مختلف موجب مهار تکثیر سلولی می‌شوند از کار افتادن هر دو الیل مربوط به ژن‌های سرکوبگر تومور برای سرطانی شدن لازم است. پنج کلاس از پروتیین‌ها که توسط ژن‌های سرکوبگر تومور کد گذاری شده است:

الف- پروتیین‌های درون سلولی از جمله مهار کننده سیکلین کیناز P1۶،

ب- فاکتور رشد بتای مشتق از تومور^۱،

ج- پروتیین‌های کنترل نقاط بازرسی که چرخه سلولی را در صورت آسیب DNA و یا نقص کروموزومی متوقف می‌کنند،

د- پروتیین‌های آپوپتوزی،

و- آنزیم‌هایی که در ترمیم DNA شرکت می‌کنند.

برای نمونه، جهش در ژن‌هایی سرکوبگر توموری همچون BRCA^۱، BRCA^۲ خطر ابتلا به سرطان سینه را در انسان افزایش می‌دهد [۴].

در سلول‌های طبیعی پروتیین P۵۳ در پاسخ به انواع خاصی از آسیب‌های مولکولی و بیوشیمیایی به طور موقت رشد سلولی را متوقف می‌کند تا آسیب تعمیر شود و در انواع آسیب‌ها و استرس‌های فیزیولوژیک غیر قابل ترمیم از طریق آپوپتوز (خودکشی سلولی) موجب حذف سلول آسیب دیده می‌شود [۷].

۲- ژن‌های آنکوژنیک سبب شروع و ادامه چرخه ی سلولی می‌شوند. جهش در این‌ها منجر به سرطان می‌شود. جهش تنها در یکی از الیل‌های انکوژن‌ها برای سرطانی شدن کافی است. علاوه بر جهش‌ها، تغییرات اپی ژنتیک نیز منجر به سرطان می‌شود [۸، ۱].

¹ Tumorderived growth factor β

² Breast-cancer susceptibility gene

سرطان بیماری چند مرحله‌ای و سیستمیک است و یکی از علل عمده مرگ در سراسر جهان است. در سال ۲۰۰۸ آمار ۷/۶ میلیون مرگ ناشی از سرطان (حدود ۱۳٪ کل تعداد مرگ و میر) گزارش شد [۹].

شایع‌ترین تومورها در مردان سرطان‌های پروستات، ریه و روده بزرگ می‌باشند و در زنان پستان، ریه و روده بزرگ هستند که سرطان پستان شایع‌ترین بدخیمی در میان زنان ایرانی است [۱۰، ۱۱]. طبق محاسبات انستیتو ملی سرطان ایالات متحده آمریکا، از هر هشت زن یک نفر در زندگی خود مبتلا به سرطان پستان می‌شود. این سرطان در صورتی که به موقع تشخیص داده شود به راحتی قابل درمان است. سرطان پستان مردان^۱ در مقایسه با سرطان پستان زنان یک بیماری نادر است که اطلاعات کمی در مورد علل آن وجود دارد. اوج ابتلا به سرطان سینه در مردان در سن ۷۱ سالگی است در حالی که در زنان دارای دو پیک در سن ۵۲ و ۷۱ می‌باشد. شیوع سرطان پستان در مردان مشابه سرطان پستان در زنان پس از یائسگی می‌باشد [۱۲]. سرطان پستان با یک میلیون مورد جدید در هر سال در جهان شایع‌ترین بدخیمی در زنان و شامل ۱۸٪ تمام سرطان‌های زنان است [۱۳]. سرطان پستان شایع‌ترین و دومین علت مرگ ناشی از سرطان در میان زنان ایالات متحده با حدود ۱۹۲/۳۷۰ مورد جدید شناسایی شده و ۴۰/۱۷۰ مرگ در سال ۲۰۰۹ بوده است. سرطان پستان در میان سرطان‌های تشخیص داده شده در زنان ایران رتبه‌ی نخست را دارد که شامل ۲۱/۴٪ از سرطان و پنجمین عامل مرگ و میر در آن‌ها می‌باشد [۱۱، ۱۴].

۲-۱ سرطان پستان و انواع آن

پستان عضوی در زنان است که شکل، اندازه و عملکرد آن طی مراحل جنینی، بلوغ، بارداری، شیردهی و پس رفت پس از یائسگی تغییرات چشمگیری می‌یابد. به عبارتی تغییرات پستان از مرحله جنینی تا پیری روی می‌دهد. این تغییرات شامل دو فاز جدا از هم است: فاز رشد و نمو و فاز تمایز [۱۵].

پستان از دو نوع اصلی بافت غده‌ای و استروما تشکیل شده است. بافت غده‌ای شامل غدد تولیدکننده شیر (لوبول‌ها) و مجرای بوده، در حالی که بافت استروما شامل بافت پیوندی فیبروزی و چربی پستان است. خود اپیتلیوم از سلول‌های لومینال^۲ و سلول‌های تولیدکننده شیر که توسط لایه بازال و سلول‌های میوآپیتلیال که با ایجاد انقباض موجب خروج شیر می

¹ Male Breast Cancer (MBC)

² Luminal Cell

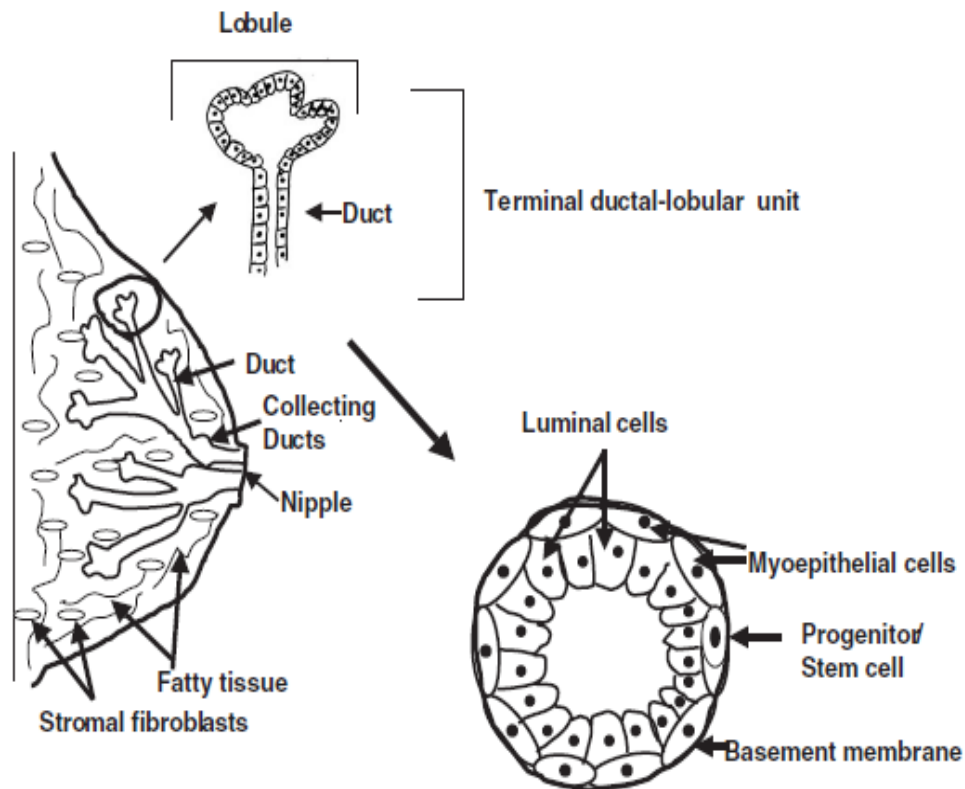
شوند، احاطه می‌شود. همچنین، پستان دارای سیستم ایمنی بافت لنفاوی است که مایعات و مواد زائد سلولی را حذف می‌کند [۱۶، ۱۷].

پستان در مرحله جنینی شامل دو قسمت اپیتلیالی و استرومای پوشاننده اطراف آن می‌باشد و در این مرحله تحت تاثیر هورمون‌ها نمی‌باشد. در هنگام تولد غدد پستانی فقط یک سیستم مجرای ابتدای است. در دوران بلوغ، هورمون‌های تخمدانی استروژن و هورمون‌های رشد ترشح شده از غده هیپوفیز، موجب فعالیت شدیدی در رشد بافت غده‌ای و استرومای اطراف آن دارند و مجراهای منشعب می‌شوند. با اتمام دوره کامل بارداری، هورمون‌ها سبب تغییر سلول‌های سینه به سلول‌های بالغ، تمایز یافته‌ای که قادر به تولید شیر هستند می‌شوند [۱۸].

انواع مختلفی از تومورها ممکن است در قسمت‌های مختلف پستان شکل بگیرد. اغلب تومورها نتیجه تغییرات خوش‌خیم (غیر سرطانی) هستند. برای مثال تغییرات فیبروسیستیک بیماری غیرسرطانی است که زنان دچار، کیست (بسته انباشته شده از مایع)، فیبروزیس، Lumpiness و نواحی ضخیم شده حساس به لمس و یا درد پستان می‌شوند [۱۶].

زمانی که منشا سرطان پستان از سلول‌های اپیتلیال لایه آستری باشد آن را سرطان پستان کارسینومایی نامند که اغلب سرطان‌های سینه از نوع کارسینومایی هستند. آدنوکارسینوما نوع دیگر کارسینوما است که از بافت غده‌ای منشا می‌گیرد. سرطان‌هایی که منشا آن‌ها از لوبول و مجاری بافت پستان باشد را آدنو کارسینومایی نامند [۱۶].

معمولا سرطان با نام بخشی از بدن که از آن نشات گرفته نامیده می‌شود. بنابراین سرطان پستان به رشد و تکثیر نامنظم سلول‌های منشا گرفته از بافت پستان اطلاق می‌شود [۱۶]. اکثر سرطان‌های پستان از سلول‌های پوشاننده مجاری آغاز می‌شود. برخی سرطان‌های پستان هم از سلول‌هایی که لوبول‌ها را می‌پوشاند آغاز می‌شود (سرطان لوبولار)، در حالیکه تعداد کمتری از بافت‌های دیگر شروع می‌شوند [۱۶].



شکل ۱-۱ ساختار غده پستان

واحد لوبولی-مجاری انتهایی^۱ (TDLU) از سلول‌های مجاری تشکیل شده است و منشا اغلب سرطان‌های سینه است. استروما از بافت چربی (آدیپوسیت‌ها) و فیبروبلاست‌ها تشکیل شده است. همچنین، شواهد نشان می‌دهند که دو نوع اولیه سلول‌ها در مجاری طبیعی عبارتند از: سلول‌های میوآپیتلیال انقباضی خارجی و سلول‌های لومینال ستونی. یک سلول بنیادی/اجدادی قدرتمند نیز نشان داده شده است [۱۹].

۱-۲-۱ انواع سرطان پستان را می‌توان به غیر تهاجمی و تهاجمی تقسیم

کرد:

۱-۲-۱-۱ سرطان پستان غیر تهاجمی: سلول‌های سرطانی محدود به مجاری هستند و به بافت پیوندی و چربی اطراف پستان حمله نمی‌کنند بنابراین تهدید کننده حیات نیستند. کارسینوم مجاری درجا^۲ رایج‌ترین شکل سرطان پستان غیر تهاجمی است (۹۰٪). کارسینومای لوبولار

¹ Terminal Ductal Lobular Unit

² Ductal carcinoma in situ

درجا کمتر رایج است و شاخصی برای افزایش خطر ابتلا به سرطان پستان در نظر گرفته می‌شود [۱۶].

سرطان پستان تهاجمی: سلول‌های سرطانی از طریق شکستن دیواره مجاری و لوبولار به بافت پیوندی و چربی اطراف پستان حمله می‌کنند [۱۶].

۲-۱-۲-۱ انواع سرطان پستان مهاجم

شامل سرطان لوبولار تهاجمی و سرطان مجاری تهاجمی که شیوع زیادی دارند و مدولاری کارسینوما، سرطان یاغی و سرطان توبولار که شیوع کمتری دارند:

سرطان لوبولار تهاجمی^۱

از غدد شیری (لوبول‌ها) پستان آغاز اما اغلب در دیگر بخش‌های بدن گسترش می‌یابد و ۱۰-۱۵٪ سرطان پستان را شامل می‌شود [۱۶].

سرطان مجاری تهاجمی^۲

از مجاری شیری پستان آغاز و با نفوذ به دیواره مجاری به بافت چربی پستان و احتمالاً سایر نقاط بدن حمله می‌کند. رایج‌ترین نوع سرطان پستان و ۸۰٪ سرطان پستان از این نوع است [۱۶].

مدولاری کارسینوما

نوعی از سرطان پستان مهاجم که یک مرز مشخص بین بافت تومور و بافت طبیعی وجود دارد. فقط ۵ درصد از سرطان‌های پستان، کارسینوم مدولاری هستند [۱۶].

سرطان یاغی یا سرطان کلوییدی

سرطان پستان نادری که توسط سلول‌های سرطانی تولید کننده موکوس ایجاد می‌شود. زنان مبتلا به سرطان یاغی به طور کلی دارای پیش‌آگهی بهتری نسبت به زنان با انواع شایع‌تر سرطان مهاجم هستند [۱۶].

سرطان توبولار^۳

سرطان توبولار همانند سرطان یاغی پیش‌آگهی بهتری نسبت به انواع شایع‌تر سرطان مهاجم دارد. کارسینوم‌های توبولار حدود ۲٪ سرطان پستان را تشکیل می‌دهند [۱۶].

¹ Infiltrating Lobular Carcinoma(ILC)

² Infiltrating Ductal Carcinoma(IDC)

³ Tubular

۳-۱ متاستاز

متاستاز گسترش تومور اولیه به محل ثانویه است و حدود ۹۰٪ از مرگ و میر بیماران مبتلا به سرطان مربوط به آن است. اگر چه متاستاز روندی در اواخر مرحله رشد تومور در نظر گرفته می‌شد ولی به تازگی متوجه شدند که نیچ‌های^۱ متاستاتیک تقریباً به طور همزمان می‌توانند با توده اولیه تشکیل و پیشرفت داشته باشند. متاستاز یک فرایند چند مرحله‌ای است که در آن سلول‌های توموری اولیه قبل از رشد در محل ثانویه بر موانع مختلفی غلبه می‌کنند:

۱- حمله به بافت‌های سالم اطراف توده توموری،

۲- ورود به جریان خون یا لنف

۳- زنده ماندن در سیستم گردش خون یا لنفاوی

۴- خروج از جریان خون و لنف و نفوذ به بافت‌های سالم،

۵- تکثیر در آنجا و فرار از نظارت سیستم ایمنی بدن [۲۰، ۲۱].

۴-۱ عوامل موثر در ابتلا به سرطان

مطالعات نشان می‌دهد ۵-۱۰٪ از عوامل موثر در خطر ابتلا به سرطان ژنتیکی است و ۹۰-۹۵٪ با شیوه زندگی ارتباط دارد [۲۲].

۴-۱-۱ سن و جنسیت

سن و جنسیت خطر ابتلا به سرطان پستان را افزایش می‌دهد. بیش‌ترین مورد ابتلا به سرطان پستان در زنان بالای ۵۰ سال دیده می‌شود. مردان هم می‌توانند سرطان پستان بگیرند، اما شیوع سرطان پستان در مردان ۱۰۰ برابر کمتر از زنان است [۱۶].

۴-۱-۲ سابقه خانوادگی سرطان پستان

در صورتی که یکی از خویشاوندان نزدیک، به سرطان پستان، رحم، تخمدان یا روده بزرگ مبتلا شود، خطر ابتلا به سرطان پستان در اعضای خانواده‌اش بیشتر می‌باشد. حدود ۲۰-۳۰٪ از زنان مبتلا به سرطان پستان دارای سابقه فامیلی هستند [۱۶].

¹ Niches

۱-۴-۳ ژن

جهش‌های ژنتیکی نیز از عوامل خطر ابتلا به سرطان پستان هستند. رایج‌ترین جهش‌های ژنی در سرطان پستان در ژن‌های BRCA1 و BRCA2 دیده می‌شود. این ژن‌ها به طور معمول پروتیین‌های را کد می‌کنند که فرد را در برابر سرطان محافظت می‌کنند. اگر یکی از والدین ژن معیوب را به فرزند خود انتقال دهد خطر ابتلا به سرطان پستان در فرزندان افزایش می‌یابد. زنان مبتلا به یکی از این نقص‌ها تا ۸۰٪ احتمال ابتلا به سرطان پستان را دارند [۱۶].

۱-۴-۵ چرخه‌ی قاعدگی

قاعدگی زود هنگام (قبل ۱۲ سالگی) یا یائسگی دیر هنگام (بعد ۵۵ سالگی) خطر ابتلا به سرطان پستان را افزایش می‌دهد [۱۶].

۱-۴-۶ دیگر عوامل موثر در ابتلا به سرطان

مصرف الکل: نوشیدن ۱-۲ لیوان الکل در روز خطر ابتلا به سرطان پستان را در تمام سنین افزایش می‌دهد. مصرف الکل سطح سرمی استرادیول را افزایش می‌دهد که به طور غیر مستقیم موجب افزایش قرار گرفتن در معرض استروژن و ابتلا به سرطان پستان می‌شود [۲۳].
زایمان: زنانی که زایمان نداشته‌اند یا زنانی که تنها بعد از ۳۰ سالگی زایمان داشته‌اند خطر ابتلا به سرطان پستان در آن‌ها افزایش می‌یابد. بارداری بیش از یک بار و آغاز بارداری در سنین پایین خطر ابتلا به سرطان پستان را کاهش می‌دهد [۱۳].

درمان هورمون جایگزینی^۱: درمان هورمون جایگزینی با استروژن برای چندین سال یا بیشتر استفاده شود، فرد را در معرض خطر ابتلا به سرطان پستان قرار می‌دهد [۱۳].

چاقی: چاقی نیز با سرطان پستان در ارتباط است. این تئوری مطرح است که زنان چاق استروژن بیشتری تولید می‌کنند، به این دلیل سوخت لازم برای ایجاد سرطان پستان در اختیار آن‌ها قرار می‌گیرد. همچنین چاقی، خطر ابتلا به سرطان را پس از یائسگی افزایش می‌دهد. بافت چربی منبع اصلی استروژن در زنان، پس از یائسگی می‌باشد که آندروستن دیون^۲ به استروژن تبدیل می‌شود [۱۳، ۲۳].

پرتو: کودک یا جوان اگر در معرض پرتو قرار گیرند خطر ابتلا به سرطان پستان در آن‌ها افزایش می‌یابد. خانم‌هایی که با دوز پایین پرتو در زمان طولانی برای مثال افرادی که با تکنیک x-ray کار می‌کنند با افزایش خطر ابتلا روبرو هستند [۱۳].

¹ Hormone replacement therapy

² Androstenedione