



دانشگاه سوادکوه

پردیس دانشگاهی

پایان نامه کارشناسی ارشد

بررسی بیان MMP2 و MMP11 در تغییر رفتار تهاجمی  
سلولهای سرطانی در میان بیماران مبتلا به سرطان پستان

از:

محدثه محب شاهدین

استاد راهنما:

دکتر رضا شیرکوهی

دی ۱۳۹۲



پردیس دانشگاهی  
گروه زیست شناسی  
گرایش ژنتیک

بررسی بیان MMP2 و MMP11 در تغییر رفتار تهاجمی  
سلولهای سرطانی در میان بیماران مبتلا به سرطان پستان

از:

محدثه محب شاهدین

استاد راهنما:

دکتر رضا شیرکوهی

استاد مشاور:

دکتر زیور صالحی

دی ۱۳۹۲

تقدیم بہ

پدرم بہ استواری کو

مادرم بہ زلالی چشم

برادرم بہ صمیمیت باران

خواہرم بہ طراوت شبنم

وہمہ کسانی کہ لحظہ ای بعد انسانی و

وجدانی خود را فراموش نمی کنند و پرآستان

گران سنگ انسانییت سرفروہ می آورند و انسان را

باہمہ تفاوت ہایش ارج می نهند

لر استادر رهنمای لر جمندم جناب آقای دکتر شیرکوهی  
که بار رهنمایی های بی دریغ و همه جانبه شان مراد برین انجام  
رساندن این پروژة نوشتن پایان نامه مساعدت فرمودند.

ولر استاد محترم مشاور سرکار خانم دکتر صالحی  
که با توصیه ها و نظرات لر زشمنم خویش در تکمیل این پایان نامه  
نقش موثری داشتند.

ولر عزیزانی که بخش انستیتو در کانسریمار ستان امام خمینی  
لر جناب ریاری نمودند.

## فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۲	۱-۱) مقدمه
۳	۱-۱-۱) سرطان پستان
۵	۱-۱-۲) انواع سرطان پستان
۸	۱-۱-۳) عوامل مستعدکننده در بروز سرطان پستان
۸	۱-۱-۴) ریسک فاکتورها در بروز سرطان پستان
۹	۱-۱-۵) درمان سرطان پستان
۹	۱-۲) متاستاز
۱۳	۱-۳) رگ زایی
۱۵	۱-۴) انتقال اپیتلیالی - مزانشیمی (EMT)
۱۹	۱-۵) پروتازها
۲۰	۱-۶) ماتریکس متالوپروتئینازها
۲۱	۱-۶-۱) خانواده ی ماتریکس متالوپروتئینازها
۲۲	۱-۶-۲) متالوپروتئینازهای ترشحي
۲۴	۱-۶-۳) متالوپروتئینازهای غشایی
۲۴	۱-۶-۴) منبع متالوپروتئینازها در تومور
۲۵	۱-۶-۵) تنظیم متالوپروتئینازها
۲۶	۱-۶-۶) فعال شدن متالوپروتئینازها
۲۶	۱-۶-۷) فعال شدن Pro-MMP-2
۲۷	۱-۶-۸) فعال شدن متالوپروتئیناز-۲ (MMP-2) در پاسخ به محرک های رگ زایی
۲۸	۱-۶-۹) فعال شدن سایر متالوپروتئینازها

۲۸	..... ۱۰-۶-۱) تنظیم بیان ژن متالوپروتئینازها
۲۹	..... ۱۱-۶-۱) نقش ماتریکس متالوپروتئینازها در تنظیم رگ زایی
۳۱	..... ۱۲-۶-۱) ماتریکس متالوپروتئیناز ۲ و ۹ (MMP-2, MMP-9)
۳۳	..... ۱۳-۶-۱) ماتریکس متالوپروتئیناز ۱۱
۳۴	..... ۷-۱) اهداف تحقیق

## فصل دوم : مواد و روشها

۳۷	..... ۱-۲) مواد و لوازم مورد نیاز
۳۷	..... ۱-۱-۲) مواد و لوازم مورد نیاز جهت استخراج RNA از بافت های تازه بیماران مبتلا به سرطان پستان
۳۷	..... ۲-۱-۲) مواد و لوازم مورد نیاز در الکتروفورز ژل آگارز جهت ارزیابی کیفیت RNA استخراج شده
۳۸	..... ۳-۱-۲) کیت سنتز cDNA تهیه شده از شرکت پرشین زیست فن آزما
۳۸	..... ۴-۱-۲) مواد و لوازم مورد نیاز جهت واکنش زنجیره ای پلیمرز
۳۹	..... ۵-۱-۲) کیت Hot Taq Eva Green QPCR Mix (no ROX) تهیه شده از شرکت سینا ژن
۴۰	..... ۲-۲) لیست دستگاه ها و تجهیزاتی که در آزمایشگاه مورد استفاده قرار می گیرند:
۴۱	..... ۳-۲) روش ها
۴۱	..... ۱-۳-۲) مطالعه بیماران
۴۱	..... ۲-۳-۲) نحوه نمونه گیری، حجم نمونه و روش محاسبه آن
۴۱	..... ۳-۳-۲) استخراج RNA
۴۲	..... ۴-۳-۲) ارزیابی کمی و کیفی RNA استخراج شده
۴۲	..... ۱-۴-۳-۲) ارزیابی کمیت RNA
۴۳	..... ۲-۴-۳-۲) ارزیابی کیفیت RNA
۴۳	..... ۵-۳-۲) ساخت cDNA
۶۶	..... ۶-۳-۲) واکنش کنترل
۴۵	..... ۷-۳-۲) Real – Time PCR

۴۷..... ۲-۳-۷-۱) روش ها و ابزار تجزیه و تحلیل داده ها:

### فصل سوم : نتایج

۴۹..... ۳-۱) نتایج حاصل از مطالعه بیماران مبتلابه سرطان پستان

۵۰..... ۳-۲) نتایج حاصل از استخراج RNA از بافت تومور مبتلایان به سرطان پستان

۵۲..... ۳-۳) نتایج حاصل از ساخت cDNA و ارزیابی کیفیت cDNA

۵۳..... ۳-۴) نتایج حاصل از تست Real Time-PCR

### فصل چهارم : بحث و نتیجه گیری

۶۱..... ۴-۱) بحث و نتیجه گیری

۶۲..... ۴-۱-۱) بررسی رابطه میان بیان دو ژن MMP2 و MMP11 و grade

۶۳..... ۴-۱-۲) بررسی رابطه میان بیان دو ژن MMP2 و MMP11 و stage

۶۴..... ۴-۱-۳) بررسی رابطه میان بیان دو ژن MMP2 و MMP11 و متاستاز

۶۵..... ۴-۱-۴) بررسی رابطه میان بیان دو ژن MMP2 و MMP11 و سایز تومور:

۶۶..... ۴-۲) نتیجه گیری

۶۶..... ۴-۳) پیشنهادات

۶۸..... منابع



## فهرست جداول

- جدول ۱-۲) پرایمرهای مورد استفاده در واکنش PCR..... ۳۹
- جدول ۲-۲) مواد مصرفی در واکنش Reverse Transcriptase-PCR جهت ساخت cDNA از نمونه‌ها..... ۴۳
- جدول ۳-۲) مواد لازم جهت انجام PCR..... ۴۴
- جدول ۴-۲) مواد مصرفی در واکنش PCR با پرایمرهای GAPDH..... ۴۵
- جدول ۵-۲) چرخه حرارتی PCR برای ژن GAPDH..... ۴۵
- جدول ۶-۲) مواد لازم جهت انجام qPCR..... ۴۶
- جدول ۷-۲) چرخه‌های دمایی برای واکنش qPCR..... ۴۶
- جدول ۱-۳) مشخصات تومورهای بیماران مبتلابه سرطان پستان..... ۴۹
- جدول ۲-۳) ODهای مربوط به ۳۰ نمونه ی تومورال استخراج شده..... ۵۱

## فهرست شکل ها

- شکل (۱-۱) آناتومی پستان. ۴.....
- شکل (۲-۱) کارسینوم مجرای درجا (DCIS) ۶.....
- شکل (۳-۱) کارسینوما لوبولی درجا (LCIS) ۷.....
- شکل (۴-۱) مراحل متاستاز. ۱۰.....
- شکل (۵-۱) متاستاز سرطان پستان به ریه از طریق انتقال اپیتلیال-مزانشیم ۱۲.....
- شکل (۶-۱) مراحل سلولی دخیل در رگرایی ۱۵.....
- شکل (۷-۱) EMT ۱۶.....
- شکل (۸-۱) انواع مختلف (a.EMT) نوع (EMT). ۱۸.....
- شکل (۹-۱) ساختار دمی خاواده ماتریکس متالوپروتئیناز ۲۳.....
- شکل (۱۰-۱) ساختار دمی ماتریکس متالوپروتئیناز ۲ ۳۱.....
- شکل (۱۱-۱) ساختار دمی ماتریکس متالوپروتئیناز ۹ ۳۲.....
- شکل (۱۲-۱) ساختار دمی ماتریکس متالوپروتئیناز ۱۱ ۳۴.....
- شکل (۱-۲) نمودار محصولات Real-time PCR ۴۶.....
- شکل (۱-۳) OD و منحنی نانودراپ یکی از نمونه های استخراج شده ۵۰.....
- شکل (۲-۳) باندهای مشاهده شده مربوطه دونمونه RNA ۵۲.....
- شکل (۳-۳) ساخت cDNA روی ژل آگارز ۲٪ ۵۲.....
- شکل (۴-۳) منحنی سیکل های Real time PCR برای ژن MMP2CT ۵۳.....
- شکل (۵-۳) منحنی سیکل های Real time PCR برای ژن CT. MMP11 ۵۴.....
- شکل (۶-۳) آنالیز منحنی ذوب با استفاده از پرایمرهای اختصاصی GAPDH ۵۴.....
- شکل (۷-۳) بررسی میزان بیان ژن MMP2 در grade های مختلف تومور ۵۵.....
- شکل (۸-۳) بررسی میزان بیان ژن MMP11 در grade های مختلف تومور ۵۶.....
- شکل (۹-۳) بررسی میزان بیان ژن MMP2 در stage های مختلف سرطان پستان ۵۷.....

- شکل ۳-۱۰) بررسی میزان بیان ژن MMP11 در stageهای مختلف سرطان پستان ..... ۵۷
- شکل ۳-۱۱) بررسی بیان ژن MMP2 و ارتباط آن با متاستاز ..... ۵۷
- شکل ۳-۱۲) بررسی بیان ژن MMP11 و ارتباط آن با متاستاز ..... ۵۸
- شکل ۳-۱۳) بررسی میزان بیان MMP2 و ارتباط آن با اندازه تومور ..... ۵۸
- شکل ۳-۱۴) بررسی میزان بیان ژن MMP11 و ارتباط آن با اندازه تومور ..... ۵۹

**بررسی بیان MMP2 و MMP11 در تغییر رفتار تهاجمی سلول های سرطانی در میان بیماران مبتلا  
به سرطان پستان  
محدثه محب شاهدین**

سرطان بیماری بسیار پیچیده ایست که اغلب با به هم خوردن تنظیمات هموستاتیک داخل سلول و بین سلول شروع می شود. سرطان پستان در زنان هر ساله بیشترین آمار مرگ و میر ناشی از سرطان را به خود اختصاص می دهد. بیشتر سرطان های پستان از سلول های سنگ فرشی که لوبول ها و مجاری غدد پستانی را مفروش می کنند منشا می گیرند. توانایی مهاجرت و هجوم سلول های توموری عامل طبقه بندی آنها به دو دسته خوشخیم و بدخیم است. در بسیاری از موارد بعد از شروع مرحله اول درمان، تومور رفتاری متفاوت یافته و نمی توان ادعا نمود که خطر بیماری به طور کامل ریشه کن شده است. از این رو، پیگیری طولانی مدت جهت بررسی نتیجه درمان و مهار بستر این بیماری مفید می باشد. به همین دلیل امروزه یافتن مارکرهایی جهت ردیابی و پیگیری وضعیت درمان، برای دانشمندان به عنوان یک هدف مطرح است. MMP2 و MMP11 جز خانواده ماتریکس متالوپروتئینازها می باشند که پس از فعال شدن در سلول های سرطانی از طریق هضم نمودن ماتریکس خارج سلولی شرایط را برای متاستاز و تهاجم سلول فراهم می آورند. در مطالعه حاضر بیان دو ژن MMP2 و MMP11 در بافت توموری ۳۰ بیمار مبتلا به سرطان پستان و ارتباط آن با ویژگی های بالینی - آسیب شناسی از جمله اندازه تومور، وضعیت متاستاز، stage و grade با استفاده از تکنیک Real-time PCR مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که میزان بیان MMP2 و MMP11 با وضعیت متاستاز و اندازه تومور، stage و grade ارتباط مستقیمی دارد ( $p < 0.05$ ). به طور کلی نتایج حاصل از این مطالعه پیشنهاد می کند که MMP2 و MMP11 می توانند به عنوان مارکر ارزیابی وضعیت تهاجمی تومور در پستان مهم باشند. اگرچه مطالعات وسیع تر جهت تأیید این موضوع مورد نیاز می باشد.

**کلمات کلیدی:** سرطان پستان، ماتریکس متالوپروتئیناز، متاستاز، درجه بدخیمی تومور

**Abstract :**

**Evaluating the expression of MMP2 and MMP11 in aggressive behavior cancer cell in patients with breast cancer**

**Mohaddese Moheb Shahedin**

Cancer is a complex disease that often disturb the homeostatic adjustments within the cell and between the cells. Breast cancer has the highest cancer mortality rate among women annually. Breast cancer often originate from squamous cells that laid mammary glands lobules and ducts. The ability of tumor cells to migrate and invade cells classified them into two categories of benign and malignant. In many cases tumor has invasive behavior even in the beginning of therapeutic management. In many cases after the beginning of therapeutical plans, tumor behavior will change and it is not possible to express that future risk of recurrence could not be eradicated for patients completely. Hence, long term follow up after treatment will be beneficial for monitoring the efficacy of treatment and complete remission from the disease. For this reason, recently, finding candidate markers for disease condition monitoring and treatment response is an important aim of cancer research groups. MMP2 and MMP11 belongs to Matrix Metalloproteinase family which digest extracellular matrix after activation and in turn preparing the extracellular microenvironment smoothly for tumor cell invasion. In this study, MMP 2 and MMP 11 gene expression in tumor tissue from 30 patients with breast cancer and its correlation with clinical features such as pathological tumor size, metastasis status, stage and grade were evaluated using Real-time PCR technique. The results of this study showed that the expression levels of MMP2 and MMP11 is directly related to metastatic status and tumor size, stage and grade ( $p < 0.05$ ). In general the results of this study suggest that MMP2 and MMP11 may be important as a marker for evaluation of tumor aggressiveness in breast cancer. However further studies are needed to confirm the results.

**Keywords:** Breast cancer, Matrix Metalloproteinase, Metastasis, Tumor grade

# فصل اول :

## مقدمه

## ۱-۱) مقدمه

سرطان بیماری بسیار پیچیده‌ای است که اغلب با به هم خوردن و از تنظیم خارج شدن تنظیمات هموستاتیک داخل سلول و بین سلول شروع می‌شود. سرطان دومین عامل مرگ و میر در آمریکا است. این بیماری می‌تواند تحت تاثیر عوامل مختلف از جمله محیط، عوامل ژنتیکی و غیر ژنتیکی ایجاد شود. اما سرطان یک بیماری ژنتیکی است و نقش ژنهای سرطانی از اهمیت خاص برخوردار است (۱). به طور کلی سرطان توسط ژنهای تغییر یافته ایجاد می‌شود و ممکن است سادگی این جمله و پیچیدگی سرطان تعجب آور باشد. ژن سرطانی عبارت است از شکل تغییر یافته ای از ژن که خطر ابتلا به سرطان را افزایش می‌دهد و یا باعث ایجاد سرطان می‌گردد. ژنهای سرطانی ال‌های خاصی از ژنهای طبیعی هستند که در اثر جهش ایجاد می‌شوند و در سرطان‌هایی از قبیل پستان، پروستات، کولون، معده دخیل می‌باشند (۱).

لازمه تهاجم تومور، تولید آنزیم‌های لازم جهت سست و تخریب کردن سدهای طبیعی مانند اتصالات بینابینی، بافت، غشاء پایه و ماتریکس خارج سلولی<sup>۱</sup> (ECM) است. لذا نیازمند تولید انواع پروتئازها هستند (۲). سرین پروتئاز، سیستئین پروتئاز و متالوپروتئینازهای ماتریکس<sup>۲</sup> یا به اختصار MMPs سه نوع پروتئاز مهم می‌باشند. در میان انواع مختلف سرطان کارسینوما پستان از نظر افزایش میزان وقوع و بالا بودن مرگ و میر در سراسر جهان چشمگیر است. در بیماری‌های متاستاتیک تومورهای جامد بیشتر از تومورهای اولیه مسئول مرگ بیماران هستند. فرایند متاستاز یک آبخار پیچیده ای از اتفاقات را شامل می‌شود که با شکستگی‌های سازمان یافته از ماتریکس خارج سلولی همراه است که در آن ماتریکس متالوپروتئینازها قادرند با عمل پروتئازی خود از غلظت ماتریکس خارج سلولی بکاهند. در این میان نقش ماتریکس متالوپروتئیناز-۲ و ۱۱ را نمی‌توان نادیده گرفت (۲).

<sup>1</sup> Extra Cellular Matrix

<sup>2</sup> Matrix metalloproteinase

## ۱-۱-۱ سرطان پستان

سرطان پستان شایع ترین سرطان شناخته شده و عامل اصلی مرگ و میر ناشی از سرطان در بین زنان است. بیشتر سرطان‌های پستان از سلول‌های سنگفرشی که لوبول‌ها و مجاری غدد پستانی را مفروش می‌کنند منشأ می‌گیرند (۱). در آمریکا بالغ بر ۲/۴ میلیون زن در زندگی خود سابقه ی سرطان پستان را داشته اند و حدود ۳۰ درصد از آن‌ها در نهایت در اثر بیماری خواهند مرد. پس از اینکه میزان شیوع و مرگ و میر ناشی از سرطان پستان طی چندین دهه افزایش پیدا نمود، از سال ۲۰۰۱ به بعد تا حدی کاسته شد (۳). بیشتر سرطان‌های پستان از سلول‌های سنگفرشی که لوبول‌ها<sup>۱</sup> و مجاری غدد پستانی را مفروش کرده اند، منشأ می‌گیرند. همه ی بانوان صرف نظر از اندازه ی پستان، تعداد یکسانی از این سلول‌ها را دارند. به همین دلیل اندازه ی پستان عامل خطر قابل توجهی برای ابتلاء به سرطان پستان نمی‌باشد. حدود ۸۰ درصد سرطان‌های پستان منشأ مجرای دارند، ۱۰-۵ درصد آن‌ها کارسینوماهای لوبول‌های تصفیه کننده<sup>۲</sup> هستند و بقیه از انواع دیگر سلول‌ها ایجاد می‌شوند (۴).

سرطان پستان نیز نظیر چندین نوع سرطان شایع دیگر از یک آسیب پیش درآمدی<sup>۳</sup> مشخصی آغاز می‌شود. گمان می‌رود که آسیب‌های غیرتهاجمی کوچک که با کارسینوماهای مجرای درجا<sup>۴</sup> (DCIS) نشان داده می‌شوند پیشروی کرده، ابتدا به آسیب‌های تهاجمی و سپس متاستازی تبدیل می‌شوند. آسیب‌های کوچکی که در سلول‌های سنگ فرشی لوبولی دیده می‌شوند به نام کارسینوماهای لوبولی درجا<sup>۵</sup> (LCIS) شناخته می‌شوند و با بیماری همراه اند. شکل (۱-۱) آناتومی یک پستان طبیعی را نشان می‌دهد (۵).

<sup>1</sup> lobules

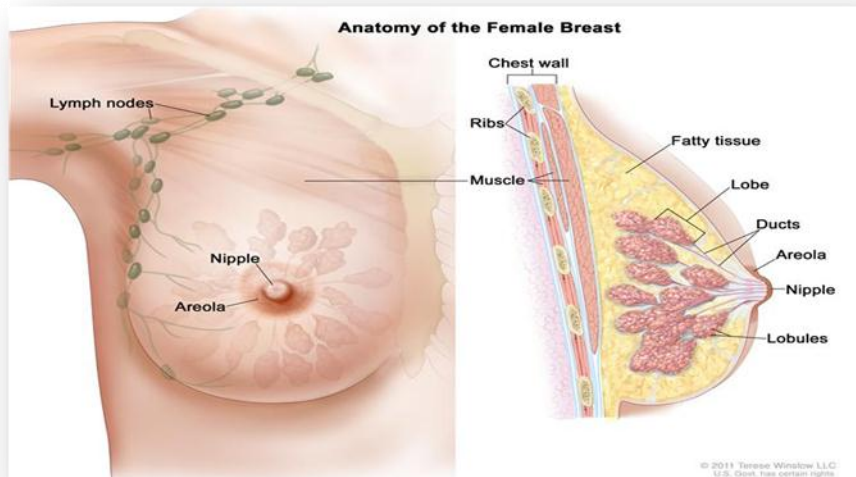
<sup>2</sup> Infiltrating lobular carcinomas

<sup>3</sup> precursor

<sup>4</sup> Ductal carcinomas in situ

<sup>5</sup> Lobular carcinomas in situ





شکل ۱-۱) آناتومی پستان . نوک پستان و آرئول در خارج از پستان نشان داده شده است. غدد لنفاوی، لوب‌ها، لوبول‌ها، مجراها، و بخش‌های دیگر در داخل پستان نیز نشان داده شده است (برگرفته از سایت [cancer.gov](http://cancer.gov)).

عوامل خطر بسیاری برای ایجاد سرطان پستان وجود دارد که حائز اهمیت ترین آن‌ها سابقه ی مثبت خانوادگی است. حدود ۵ درصد از سرطان‌های پستان ماهیت وراثتی دارند. دو ژن مهار کننده ی توموری با نفوذ پذیری بالا به نام‌های BRCA1 و BRCA2 مشخص شده اند(۶). این دو ژن به همراه یکدیگر بخش قابل توجهی از سرطان‌های پستان خانوادگی را در بر می‌گیرند. جهش‌های BRCA1 در ۲۰-۱۵ درصد زنان با سابقه ی خانوادگی سرطان پستان دیده شده است. سن متوسط شروع سرطان پستان در ناقلین جهش BRCA1 ۴۲ سالگی است که حدود ۲۰ سال جوان تر از مواقعی است که تومورهای خود به خودی ایجاد می‌شوند(۶). پروتئین‌های BRCA1 و BRCA2 در مسیرهایی عمل می‌کنند که در ترمیم DNA و تنظیم چرخه ی سلولی نقش دارند. پروتئین‌های دیگری که در ترمیم DNA عمل می‌کنند و با BRCA1 و BRCA2 بر هم کنش می‌دهند، نظیر Chk2 و FANC کاندیداهای ژن‌های سرطانی با نفوذ پذیری پائین هستند. به علاوه سرطان پستان بخشی از طیف بالینی نشانگان لی فرامنی<sup>۱</sup>، بیماری کودن<sup>۲</sup> و آتاکسیاتلانجیکتاز ( یک بیماری مغلوب اتوزومی است که فرد مبتلا به آن به پرتوهای یونیزان بسیار حساس بوده و مستعد ابتلا به سرطان می‌باشد) که نشان می‌دهد جهش‌های سلول‌های زایا، به ترتیب در P53، PTEN و ATM خطر ابتلا به این سرطان را به شدت افزایش می‌دهد. ژن‌های

<sup>1</sup> Li fraumeni syndrome

<sup>2</sup> Cowden disease

متعددی هستند که به طور گسترده در بسیاری از انواع سرطان‌های شایع دیگر جهش می‌یابند، در سرطان‌های پستان خود به خودی نیز دچار جهش می‌شوند. بیش از ۲۰ درصد سرطان‌های پستان دارای جهش در PIK3CA هستند و حدود ۹ درصد تکثیر PIK3CA را نشان می‌دهند. ژن‌های دیگری که به طور شایع در سرطان پستان تکثیر می‌شوند عبارتند از C-MYC و ERBB2 (به نام HER2/neu نیز شناخته می‌شود) (۶).

بررسی کلی بیان ژن در سرطان پستان، ژن‌های بسیاری را آشکار نموده‌اند که به طور شایع بیان آن‌ها افزایش می‌یابد. C-SRC، CCNO1 (ژنی که سایکلین D را رمز می‌کند) و BCL2 نمونه‌هایی از ژن‌هایی هستند که گزارش شده است. در بسیاری از موارد، تغییرات ژنتیکی که مبنای این نقص در بیان است مشخص نشده است.

### ۱-۱-۲) انواع سرطان پستان

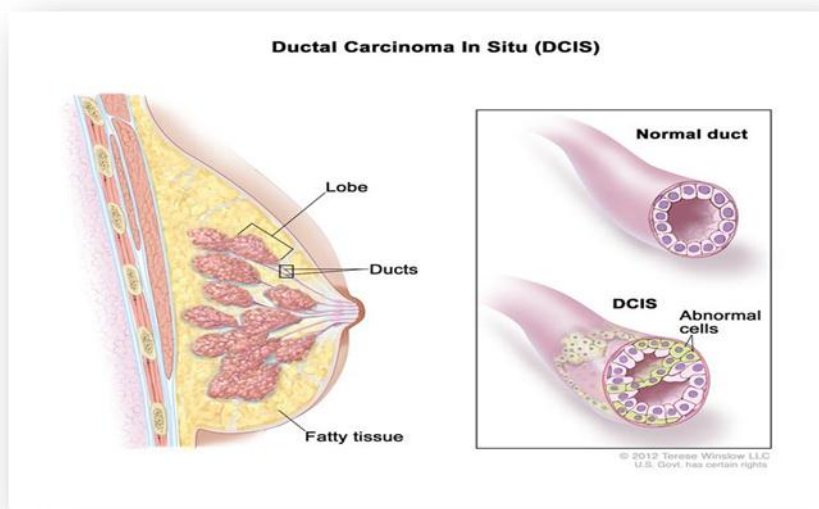
سلول‌های سرطانی که محدود به لوبول‌ها و مجاری می‌باشند اصطلاحاً در جا<sup>۱</sup> یا غیرتهاجمی می‌نامند. آن‌ها را همچنین به نام پیش سرطانی (pre - cancer) نیز می‌خوانند. زیرا این سلول‌ها قادر به انتشار به سایر قسمت‌های بدن نمی‌باشند. سرطان تهاجمی پستان به سرطانی گفته می‌شود که سلول‌های آن قادر به خروج از مجاری و لوبول‌ها بوده و به بافت اطراف پستان منتشر می‌گردد (۷). در صورتی که سرطان‌های غیرتهاجمی پستان را بدون درمان به حال خود رها کنیم آن‌ها می‌توانند به سرطان تهاجمی تبدیل شوند. سرطان‌های تهاجمی این قدرت را دارند که منتشر شوند و قادرند که وارد مجاری لنفاوی پستان شده و به غدد لنفاوی زیر بغل فرستاده شوند. این غدد لنفاوی زیر بغل شایع‌ترین جایی هستند که سلول‌های سرطانی پستان به آن جا فرستاده می‌شوند و از آن جا از طریق وارد شدن به جریان خون به هر جایی از بدن منتشر می‌گردند. سیستم لنفاوی، شبکه‌ای از مجاری و غدد لنفاوی می‌باشد که در سر تا سر بدن وجود داشته و کار آن برگرداندن مایع میان بافتی به خون است که در این مسیر از اعضا لنفاوی ثانویه عبور می‌کند (۷). اگر یک میکروب یا سلول سرطانی وارد بدن شود از طریق عروق لنفاوی آن ناحیه به غدد لنفاوی آن ناحیه آورده می‌شود. حال در آن جا توسط سلول‌های خاصی شناسایی و از بین خواهد رفت. سلول‌هایی که در غدد لنفاوی وجود دارند یا خودشان مستقیماً میکروب یا سلول‌های سرطانی را می‌کشند و یا اینکه با تولید ماده‌ای به نام آنتی بادی که به جریان خون ترشح می‌شود، اقدام به از بین بردن میکروب یا سلول سرطانی می‌کنند. غدد لنفاوی که کار تخلیه و زه کشی پستان را بر عهده دارند. در زیر بغل قرار گرفته‌اند. بنابراین وقتی که

<sup>1</sup> In situ

سلول‌های سرطانی وارد مجاری لنفاوی می‌شوند، به این غدد در زیر بغل انتقال می‌یابند(۸). سرطان‌های تهاجمی و غیرتهاجمی بر اساس بعضی از معیارها به زیر گروه‌های دیگری تقسیم می‌شوند(۹).

#### ۱) کارسینومای مجاری درجا:

شایع‌ترین نوع سرطان پستان غیرتهاجمی می‌باشد که رشد سلول‌های سرطانی درون مجاری بوده و امکان نفوذ به بافت اطراف وجود ندارد. سرطان مزبور در مراحل اولیه سرطان پستان گزارش شده و درمان آن امکان‌پذیر است (شکل ۱-۲).



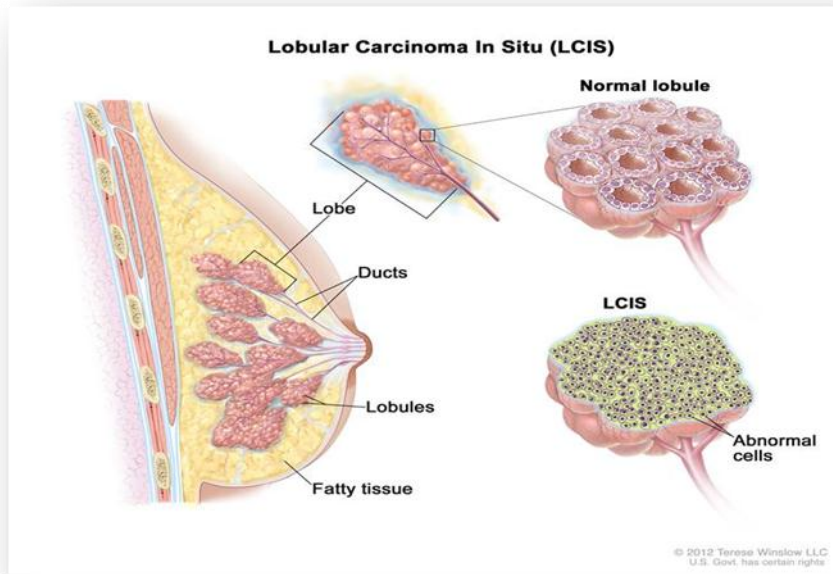
شکل ۱-۲) کارسینوم مجاری درجا (DCIS). سلول‌های غیر طبیعی در دیواره مجرای پستان یافت می‌شوند. رشد سلول‌های سرطانی درون مجاری بوده و امکان نفوذ به بافت اطراف وجود ندارد(برگرفته از سایت [cancer.gov](http://cancer.gov)).

#### ۲) کارسینومای لوبولی درجا:

سرطان غیرتهاجمی می‌باشد. منشأ آن سلول‌های داکتال است که به بافت چربی گسترش می‌یابند. در مقایسه با سایر سرطان‌ها بیشتر هر دو پستان را درگیر می‌کند(شکل ۱-۳).

<sup>1</sup> Ductal carcinoma insitu

<sup>2</sup> Lobular carcinoma insitu



شکل ۱-۳) کارسینومای لوبولی درجا (LCIS). سلول‌های غیر طبیعی در لوبول پستان یافت می‌شود. منشأ آن سلول‌های داکنال است که به بافت چربی گسترش می‌یابند (برگرفته از سایت cancer.gov).

### ۳) کارسینومای تهاجمی لوبولی<sup>۱</sup>:

جز سرطان‌های تهاجمی می‌باشد و در مقایسه با دو فرم دیگر از شیوع کمتری برخوردار است. منشأ این سرطان سلول‌های لوبولی می‌باشد که از طریق متاستاز به سایر نقاط بدن انتشار می‌یابند (۹).

در سرطان‌های تهاجمی، مهم‌ترین تمایز آن‌ها در تفاوت روش رشد و انتشارات آن‌ها و نوع سلول‌های درگیر می‌باشد. وقتی سلول‌های سرطانی از نظر مورفولوژی در زیر میکروسکوپ بررسی می‌شوند متخصصین می‌توانند میزان تهاجمی بودن آن را ارزیابی کنند و بفهمند که چقدر سریع این سلول‌های می‌توانند رشد و انتشار یابند. براساس این ارزیابی می‌توان غده سرطانی را به سه درجه تقسیم بندی نمود. هر چه این درجه بالاتر باشد وخامت وضعیت بیشتر خواهد بود. با توجه به نوع، شدت و درجه هر غده ای درمان آن در هر فردی متفاوت خواهد بود (۱۰). در بروز سرطان پستان عوامل زیادی مؤثرند که به دو دسته عوامل متغیر و ثابت دسته بندی می‌شوند (۱۱).

<sup>1</sup> Invasion Lobular carcinoma