مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
دوره‌ی هجدهم، شماره‌ی ۲، صفحه‌های ۱۳۴ ـ ۱۲۸ (خرداد ـ تیر ۱۳۹۵)

مقاله‌ی مروری

بررسی اثرات مفید سابقه و تعداد دفعات بارداری بر احتمال وقوع تومورهای پستان

نازنین قاسمی[۱]، دکتر فهیمه رمضانی تهرانی[۲]، دکتر نریمان مصفا[۱]

۱) گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران، ۲) مرکز تحقیقات اندوکرینولوژی تولید مثل، پژوهشگده علوم غدد درون‌ریز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران، **نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول:** مرکز تحقیقات اندوکرینولوژی تولیدمثل، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران، دکتر فهیمه رمضانی تهرانی؛ e-mail: ramezani@endocrine.ac.ir

چکیده

سرطان پستان یکی از شایع‌ترین بدخیمی‌ها در بانوان است و علی‌رغم پیشرفت‌های بسیار در زمینه‌ی شناسایی وتشخیص آن، و با وجود تکنیک‌های جراحی پیشرفته و انجام شیمی درمانی، پزشکان در کنترل و مهار متاستاز آن هنوز به موفقیت چشمگیری دست نیافته‌اند. اهداف این مطالعه، آگاه سازی متخصصان باروری و دست‌اندرکاران بیماری‌های بدخیم از نحوه تاثیر بارداری سالم در تقویت پاسخ‌های ایمنی مادر به خصوص مکانیسم‌های مقابله با وقوع و متاستاز تومورهای پستان در بانوان می‌باشد. مطالعه‌های اپیدمیولوژی در زمینه ارتباط وقوع سرطان با سابقه‌ی بارداری نشان می‌دهد که بارداری تاثیر دوگانه‌ای بر روی ایجاد وگسترش تومور پستان دارد. این اثر به صورت گذرا پس از زایمان با تحریک رشد سلول‌هایی که در مراحل اولیه ترانسفورماسیون و بدخیمی می‌باشند، شانس ابتلا به سرطان را بالا برده که حاصل اثر کوتاه‌مدت بارداری است. هم‌چنین تمایز سلول‌های بنیادی مستعد ایجاد تومور در پستان، به دلیل تغییرات هورمونی ناشی از حاملگی، شدت یافته و در نتیجه امکان بروز بدخیمی کاهش می‌یابد که این پدیده با اثر بلند مدت حاملگی ارتباط دارد. سیستم ایمنی مادران چندزا به دلیل کایمریسم‌های متعددی که در اثر تماس سیستم ایمنی مادر با آنتی‌ژن‌های مشترک توموری و سلول‌های جنینی رخ می‌دهد، قدرت مقابله با تومور پستان را در طی سال‌های متمادی کسب نموده و مقاومت این مادران به دلیل فعالیت ضد توموری سیستم ایمنی است.

واژگان کلیدی: بارداری، میکروکایمریسم، سرطان پستان

دریافت مقاله: ۹۴/۹/۷ـ دریافت اصلاحیه: ۹۵/۲/۵ ـ پذیرش مقاله: ۹۵/۳/۱۱

مقدمه

شیوع رو به گسترش سرطان پستان در بانوان یکی از معضلات مهم بشریت در جامعه امروزی است. به طوری که در آمریکا در سال ۲۰۱۴ از هر ۸ نفر، ۱ نفر به این بدخیمی مبتلا شده‌اند. در حالی که در دهه‌های ۱۹۷۰، این آمار از هر ۱۱ نفر، ۱ نفر بود.[۱] براساس گزارش‌های موجود، سالانه ۱/۱۵ میلیون زن در جهان مبتلا به سرطان پستان تشخیص داده می‌شوند و ۵۰۲۰۰۰ نفر بر اثر این بیماری جان خود را از دست می‌دهند.[۲] در مقایسه با کشورهای غربی، شیوع سرطان پستان در ایران کمتر است، اما مبتلایان به آن جوان‌ترند و بیماری در مراحل پیشرفته‌تری تظاهر یافته و تشخیص داده می‌شود.[۳،۴] با این وجود، تومورهای پستان در ایران، شایع‌ترین نوع سرطان تشخیص داده شده در بین بانوان هستند[۵] به طوری که در سال ۲۰۰۳ شیوع آن در ایران از هر ۱۰۰۰ نفر، ۶/۷ نفر بود[۶] و سالیانه میزان مرگ و میر آن نیز روبه افزایش است.[۷] بر طبق آمارهای سال ۲۰۰۳، سرطان پس از بیماری‌های قلبی و عروقی دومین بیماری پرهزینه در آمریکا، با هزینه سالانه ۱۷۱ بیلیون دلار بود که برنامه‌ی بیمه سلامت، تنها یک سوم آن را پرداخت می‌کند و

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-09]

خدمات بهداشتی و درمانی سالیانه‌ی بانوان، که بر عهده سیستم‌های دولتی و یا هزینه شخصی می‌باشد را به خود اختصاص داده است. بر اساس دوره‌ی زمانی درمان، درجات و شدت بدخیمی به ترتیب در مرحله ٤، ۹۸ درصد، در مرحله ۳، ٤۱ درصد و در مرحله ۲ بیماری، ۲٦ درصد از درآمد ماهانه بیماران را به خود اختصاص می‌دهد.[۸] هم‌چنین بدخیمی پستان، دومین عامل مرگ و میر ناشی از سرطان پس از تومورهای ریه است.[۹] علی‌رغم پیشرفت‌های بسیار در زمینه‌ی شناسایی و تشخیص، هم‌چنان شیمی درمانی و جراحی قادر به کنترل موارد و کاهش شدت بیماری نبوده است.[۱۰]

عوامل بسیاری در ایجاد بدخیمی‌های پستان موثر هستند که از مهم‌ترین آن‌ها می‌توان به تغییر الگوی باروری و شیوع چاقی اشاره کرد.[۱۱] به طور کلی، این عوامل شامل رژیم غذایی، مصرف الکل، نمایه‌ی توده‌ی بدن (BMI[i])، مصرف مصرف استروژن، سیگار، فعالیت بدنی،[۱۲] سن مادر در هنگام زایمان اولین فرزند، سن یائسگی، میزان شیردهی،[۱۲،۱۳] ویژگی ژنتیکی و سابقه‌ی فامیلی، نژاد و سن شروع قاعدگی است.[۹]

مطالعات اپیدمیولوژی، نشان می‌دهند که بارداری می‌تواند اثرات متفاوت و دوگانه‌ای بر ابتلا به تومورها و هم‌چنین افزایش خطر سرطان پستان داشته باشد. از یک طرف، پس از زایمان و در کوتاه مدت به دلیل تحریک رشد سلول‌هایی که در مراحل اولیه ترانسفورماسیون و بدخیمی هستند، شانس ابتلا افزایش می‌یابد و از طرف دیگر در مورد اثر بلندمدت بارداری، شاهد کاهش شیوع سرطان پستان در مادران هستیم، آن هم به این دلیل که تمایز سلول‌های بنیادی مستعد ایجاد تومور در پستان، به دنبال تغییرات هورمونی شدت یافته و در نتیجه امکان بروز بدخیمی کاهش می‌یابد.[۹،۱۴] مطالعه‌های بسیاری پدیده میکروکایمریسم جنینی (FM[ii]) را با شانس وقوع بدخیمی مرتبط دانسته‌اند، دانسته‌اند، بدین صورت که در اثر تماس اجزا و سلول‌های سیستم ایمنی مادر با آنتی‌ژن‌های مشترک توموری و سلول‌های جنینی که بخشی از ماهیت مهاجم و تکثیری بدخیمی‌ها را تشکیل می‌دهد، نوعی پاسخ حفاظتی بر علیه رشد تومور در مادر ایجاد می‌شود. بنابر فرضیه‌ی وقوع میکروکایمریسم جنینی در دوران بارداری و افزایش شدت آن در مادران چندزا، رابطه‌ی بین شیوع کمتر سرطان پستان در این مادران، این روزها بحث برانگیز و مورد تحقیق بسیاری قرار گرفته است. آمار و اطلاعات موجود در منابع نشان می‌دهند که در صورت وقوع میکروکایمریسم، سرطان پستان در بانوان با سابقه‌ی بارداری متعدد مهار می‌شود. در بررسی‌های دیگر ثابت شده است که در بانوان مبتلا به سرطان پستان، وقوع میکروکایمریسم جنینی بسیار اندک و ناچیز است و در مواردی نیز وجود ندارد، بدین معنا که در مبتلایان سرطان پستان اثر کمتری از وقوع میکروکایمریسم دیده شده است. با توجه به اینکه یکی از وظایف مهم سیستم ایمنی، مقابله با تومورها است، این امکان وجود دارد که سیستم ایمنی مادران مولتی پار به دلیل کایمریسم‌های متعدد، قدرت مقابله با تومور پستان را در طی سال‌های متمادی به دست نیاورده باشند و مقاومت این مادران به دلیل فعالیت ضد توموری سیستم ایمنی باشد.[۱۵-۱۷]

در گزارشی دیگر، نقش محافظتی بارداری با توجه به تغییرات هورمون‌ها از جمله استرادیول، هورمون رشد (GH[iii]) و پرولاکتین (PRL[iv]) و مقاومت در برابر تومورهای تومورهای وابسته به هورمون استروژن (ER[v+])، سرطان سرطان پستان به وسیله تغییرات استروژن، مورد تاکید قرار گرفته است. از آنجایی که تومورهای+ER دارای قدرت تکثیر بالایی هستند و در عین حال، قدرت تمایزی کمتری نسبت به -ER را دارند، موجب می‌شود تا سلول‌های اپی‌تلیالی در معرض ترانسفورماسیون و بدخیمی کمتری قرار گیرند و در نتیجه حاملگی می‌تواند در کاهش قدرت گسترش تومور نقش داشته باشد. به طوری که با تاثیر بر روی سلول‌های بنیادی پستان که در بالغین تمایل به التیام و جایگزینی سلول‌های آسیب دیده بافتی و حفظ یکپارچگی بافت دارند، موجب مقاومت به تومور شود و در نتیجه کاهش تعداد آن‌ها و کاهش شانس ترانسفورماسیون پیش‌سازهای اپی‌تلیالی به وقـــوع می‌پیوندد.[۱۸] در کنار این وقایع، تغییرات مولکولی شامل بیان ژن‌های محافظتی مربوط به ترمیم DNA و آپاپتوز، تمایز لوبول‌های مجاری انتهایی و در نتیجه کاهش حساسیت سلول‌ها به تحریکات هورمونی و آسیب DNA و اثر کارسینوژن‌ها، از دیگر نتایج ضد بدخیمی حاصل از بارداری است.[۱۹]

i-Body Mass Index
ii- Fetal Microchimerism

iii -Growth Hormone
iv -Prolactin
v-Estrogen Receptor

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-09]

دربررسی وی کوهورت در جمعیت بانوان با سابقه‌ی بارداری متعدد نشان داده شده است که بانوان چندزای زیر ۲۵ سال دارای فرزند، ۳۸ درصد و بانوان چندزای بالای ۲۵ سال دارای فرزند، ۱۱ درصد، در مقایسه با بانوان بدون فرزند، کمتر به سرطان پستان مبتلا شده‌اند[۲۰] و در مطالعه‌ای دیگر، بانوان زیر ۲۰ سال دارای فرزند در مقایسه با بانوان بدون فرزند، ۵۰ درصد کمتر به این نوع سرطان مبتلا شدند که آن را به تغییر پروفایل هورمونی در بانوان باردار و اثر محافظتی ER نسبت داده‌اند.[۱۸]

در بررسی مروری توصیفی و با تاکید بر نقش سن در رابطه‌ی حاملگی و تومور ملاحظه شده است که نداشتن فرزند و افزایش سن در هنگام زایمان اولین فرزند با افزایش ابتلا به تومورهای پستان ER^+ دارای ارتباط مثبت می‌باشد.[۱۲]

پاسخ‌های ایمنی و سرطان پستان

سرطان پستان به طور مرسوم به عنوان یک نوع تومور ایمونوژنی شناخته شده نیست و دیده شده است در بیمارانی که پیوند دریافت کرده‌اند و داروهای سرکوبگر سیستم ایمنی مصرف می‌کنند، سرکوب ایمنی منجر به رشد تومور و دست‌اندازی دور دست آن می‌شود.[۲۱] این نکته که ارتشاح لمفوسیتی، به ویژه سلول‌های $T\ CD_8^+$، با پیش آگهی بهتر تومور همراه و مرتبط می‌باشد، کاملا مورد پذیرش قرار گرفته است.[۲۲] محل تجمع، میزان ارتشاح براساس وسعت سلول‌های اطراف تومور و نیز ماهیت سلول ایمنی نفوذ یافته که تحت عنوان "ترکیب ایمنی"[i] اطلاق می‌شود، می‌تواند امیدهایی برای تشخیص سریع‌تر بیماری و پاسخ بهتر به درمان باشد.[۲۳] حال به نقش جمعیت‌های مختلف سلولی در این سرطان اشاره می‌شود.

لمفوسیت‌های $T\ CD_8^+$: در طول چند سال اخیر این سلول‌ها به عنوان مهم‌ترین سلول‌های ارتشاحی در روند سرطان‌های اپی‌تلیالی شناخته می‌شوند.[۲۴] ارتشاح سلول‌های لمفوسیتی با مارکر CD_8^+ که در تشخیص برخی تومورها به روش ایمونوهیستوشیمی و نیز رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین/ ائوزین ملاحظه شد، می‌تواند به عنوان معیار خوبی برای تعیین شدت بدخیمی و نیز پیش آگهی وضعیت بیمار استفاده شود.[۲۵،۲۶] خصوصا شناسایی این سلول‌ها در سرطان پستان Triple Negative (سرطانی که در آن بیان ER، PR و HER2 یا گیرنده فاکتور رشد اپیدرمال انسانی منفی باشد)، موثر است.[۲۷] این لمفوسیت‌ها پس از ارتشاح با افزایش فعالیت آنتی توموری در ارتباط هستند.

لمفوسیت‌های $T\ CD_4^+$ و $FOXP_3^+$: این گروه از لنفوسیت‌ها به عنوان سلول‌های تنظیم‌کننده‌ی ایمنی قلمداد می‌شوند (T-regulator). به طور کلی، وجود سلول‌های $T\ CD_4^+$ در تومور با بدتر شدن بیماری در ارتباط است. به طور مثال، مطالعه‌ای با روش ایمونوهیستوشیمی و میکرواری[ii] بافتی که از ۱۷۹ بیمار با سرطان پستان در حال حال درمان گرفته شد، نشان داد که سطوح سرمی $T\ CD_4^+$ و ماکروفاژها با کاهش شانس بهبودی در ارتباط است، اما سطح بالای $T\ CD_8^+$ همراه با سطح پایین $T\ CD_4^+$ به بهبود بیماری کمک می‌کند[۲۸] و هویت سلول‌های $T\ CD_4^+$ و $FOXP_3^+$ را به سلول‌های T regulator نسبت می‌دهند که در جهت پاسخ‌های سرکوبگر ایمنی عمل می‌کند.[۲۹]

لمفوسیت‌های $T\ CD_4^+$ Follicular Helper (TFH): در میان جمعیت لمفوسیت‌های T ارتشاحی در تومور، این جمعیت به تازگی کشف و شناسایی شده است. از آنجایی که حضور لمفوسیت‌های TFH نشان‌دهنده وضعیت فعال و شناسایی مستقیم سلول‌های توموری در موضع می‌باشد، حضور آن‌ها با تشخیص بهتر در ارتباط است و همراه با افزایش کموکاین‌ها است.[۳۰]

لمفوسیت‌های B: این سلول‌ها در روند تشخیص سرطان پستان موثرند و افزایش ارتشاح آن‌ها با بالا رفتن شانس بهبودی در ارتباط است.[۳۱]

سلول‌های MQ[iii] و MDSC[iv]: متفاوت از ارتشاح سودمند سلول‌های لمفوسیتی $CD8^+$ (سایتوتوکسیک)، حضور ماکروفاژها در اطراف بافت توموری، پیش آگهی وخیمی را برای بیمار مبتلا به همراه دارد و نشانه‌ی گسترش سلول‌های توموری است. ماکروفاژهای توموری باعث سرکوب عملکرد آنتی توموری $T\ CD8^+$ می‌شوند. هم‌چنین آنژیوژنز و متاستاز تومور بالا می‌رود. حضور ماکروفاژهای $CD68^+$ به طور معکوس با حضور $CD8^+$ در ارتباط است.[۲۸] به علاوه، ماکروفاژهای توموری که به آن‌ها ماکروفاژهای همراه تومور اطلاق می‌شود، در اثر تولید سایتوکاین IL-4 توسط لمفوسیت‌های $T\ CD_4^+$ با ماهیت

i-Immune Contexture

ii -Micro array
iii-Macrophage
iv-Myeloid- Derived Suppressor Cell

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-09]

Th2 به روند ایجاد متاستاز کمک می‌کنند. این‌ها همان گروه ماکروفاژهای سرکوبگر هستند.[۳۲]

علاوه بر این جمعیت ماکروفاژی، رده‌های دیگری از دودمان میلوئیدی به نام سلول‌های سرکوبگر مشتق از رده میلوئیدی یا MDSC با افزایش رشد تومور در ارتباطند.[۳۳] هم‌چنین دیده شده است که افزایش این سلول‌ها در گردش خون با مرحله ۴ بیماری مرتبط است.[۳۴]

سلول‌های DCs[i]: یکی از عمده‌ترین موارد اجتناب‌ناپذیر در پدیده تولرانس فعال بارداری، نقش سلول‌های دندرتیک یا همان سلول‌های عرضه‌کننده‌ی آنتی‌ژن است که به صورت دینامیک در برداشت و عرضه آنتی‌ژن‌های آلوژنیک جنین در فضای ایمونولوژی دسیدوآی مادری موثرند. این سلول‌ها با ماهیت تولد ژنی، آن هم در لابه لای پرزهای کوریونیک و در مجاورت با بخش‌های اپی‌تلیالی پرده‌ی آمنیون، در تولید عوامل ضدالتهابی و سایتوکاین های تنظیمی دفاع سلولی به خصوص IL-15 و حفظ شرایط تحمل مادر در مقابل تشکیلات جنینی نقش به سزایی دارند. گزارشی در زمینه اثرات هم کشتی سلول‌های DC نابالغ در مجاورت و هم کشتی با سلول‌های اپی‌تلیالی پرده‌ی آمنیون، آن هم به صورت آلوژنیک صورت گرفته است که نتایج حاکی از حفظ پایدار این شرایط است و تولید IL-12 سرکوب و IL-15 در روند این تولرانس ترشح می‌شود. این که آیا این سلول‌ها در القا و توسعه‌ی لمفوسیت‌های T رگولاتوری مادری نقش دارند، نیز در دست بررسی و تحقیق است.[۳۵]

بارداری و میکروکایمریسم

میکروکایمریسم عبارت است از نقل وانتقال سلول‌ها و مولکول‌ها از فردی به فرد دیگر که امکان دارد در روند پیوند اعضا و انتقال خون رخ دهد. این پدیده در طول بارداری به صورت طبیعی ایجاد می‌شود و به دو فرم میکروکایمریسم جنینی و میکرو کایمریسم مادری به وقوع می‌پیوندد.[۳۶] در نوع اول، سلول‌های امبریونیک و مزانشیمی جنین در طول باروری از طریق حرکت معکوس از میان شریان‌های اسپیرال به سمت گردش خون مادری حرکت می‌کنند و در بافت‌های مادر جایگزین می‌شوند. در بسیاری موارد، این روند به ادامه باروری، سلامت مادر در جهت بازسازی بافت‌های مادر و هم‌چنین تنظیم عملکرد ارگان‌های مادری در طول حاملگی کمک می‌کند. در شرایطی نیز می‌تواند موجب وقایع پاتولوژی، از جمله افزایش خطر بیماری‌های خود ایمن و یا اختلالات ناشی از وقایع رد پیوند شود. در نوع دوم، یعنی میکروکایمریسم مادری، سلول‌های مادر در بافت‌های نوزاد جایگزین می‌شوند که می‌تواند به منظور حفظ خاطره ایمونولوژیک حفاظتی مادر برای نوزاد مفید واقع شود.[۳۶]

از تبعات رایج در بارداری، حرکت سلول‌ها از جنین به مادر و برعکس از طریق جفت است. هنگامی که سلول‌های تروفوبلاستیک و جنینی سمی آلوژنیک به گردش خون مادر منتقل می‌شوند، می‌توانند در یک دوره‌ی طولانی زندگی کنند[۳۷] و حتی بعضی از آن‌ها می‌توانند ویژگی‌های مشابه با سلول بنیادی را از نظر قدرت تمایز به بافت‌های مختلف از خود نشان دهند[۳۸،۳۹] که از اثرات سودمند میکروکایمریسم است. مطالعات زیادی نشان داده‌اند که این پدیده می‌تواند منجر به حفاظت در برابر بعضی سرطان‌ها، از جمله سرطان پستان، شود.[۱۵،۱۶،۴۰] میکروکایمریسم جنینی در سرطان‌های سرویکس، تیروئید و پستان نقش موثری را در بهبودی داشته است.[۴۱-۴۳] تحقیقات مرتبط با ویژگی جنینی سلول‌های پرده‌ی آمنیون نشان داده‌اند که قرابت بسیاری به لحاظ فنوتیپ، عملکرد و قدرت تمایز بین سلول‌های اپی‌تلیال جنینی و استم سل‌های جنینی وجود دارد.[۴۴] پس می‌تواند به عنوان بخش مهمی از کایمریسم درون بارداری مادر و جنین نقش داشته باشد. در مکان رویارویی مادر و جنین و در بافت‌های اطراف لایه‌های جنینی، به خصوص لایه آمنیوتیک، امکان رویارویی سلول‌های سیستم ایمنی مادر با سلول‌های اپی‌تلیال جنینی که بنا بر گزارشات فوق ماهیت استم سلی دارد، موضوع مهمی در تحریک سیستم ایمنی مادر بر علیه تشکیلات جنینی است. سلول‌های اپی‌تلیال جنینی قرابت‌های فنوتیپی بارزی را با برخی از سلول‌های توموری، از جمله CT27 (کارسینومای کولورکتال)، نشان می‌دهند. به طوری که موش‌های مدل ایجاد تومور آدنوکارسینومای کولون، در فرایند ایمونیزاسیون توسط سلول‌های اپی‌تلیال جنینی با فنوتیپ مشابه با استم سل‌های جنینی، قادر به بروز پاسخ اجرایی مناسبی در برابر تومور است، به طوری که این روش ایمونوتراپی منجر به کاهش معنی‌دار سایز تومور در مدل حیوانی می‌شود و طول مدت بقای حیوان را ارتقا می‌دهد.[۴۵]

میکروکایمریسم جنینی در بافت‌های بهبود یافته و در حال بهبود دیده شده که این می‌تواند منجر به ارائه فرضیه‌ای

i -Dendretic cells

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-09]

شود که گرچه نقش محافظتی میکروکایمریسم را در بعضی از سرطان‌ها مطرح می‌کند، اما در گروه دیگری از سرطان‌ها مانند کولون یا بیماری‌های اتوایمنی مانند آرتریت روماتوئید، سندرم شوگرن و... نقش مخرب دارد. هم چنین در پیوند کبد و وقوع GVHD[i] نقش بسیار موثری دارد.[۴۶-۴۸]

سلول‌های میکروکایمری در بافت‌هایی مانند خون، مغزاستخوان، کلیه، پانکراس، قلب و سایر ارگان‌ها دیده می‌شوند[۴۹،۵۰] و می‌توانند منجر به تمایز لمفوسیتی شوند.[۵۱] نتایج دسته‌ای از پژوهش‌ها نشان می‌دهند، بانوانی که دارای سلول‌های میکروکایمری در خون محیطی بودند، شانس کمتری برای ابتلا به سرطان پستان داشتند.[۵۲،۵۳] این موضوع که زن‌هایی که حامله نشده‌اند، به دلیل حضور کمتر سلول‌های میکروکایمری، دارای شانس بالاتری برای سرطان پستان در مقایسه با بانوان چندزا می‌باشند، تقریبا مورد قبول پزشکان علوم بهداشت و سلامت باروری است،[۱۵،۱۶] اما مکانیسم عملکرد این سلول‌ها هنوز شناسایی نشده است. علاوه بر مکانیسم‌های احتمالی فوق که برای اثبات آن در مدل‌های آزمایشگاهی و تجربی نیاز به تحقیق و پژوهش بیشتری دارد، می‌توان فرضیه‌ی دیگری را که بسیاری از دانشمندان در طی تحقیقات متعدد به اثبات رسانده‌اند را نیز مطرح کرد، یعنی "وجود آنتی‌ژن‌های مشترک بین سلول‌های جنینی و بافت‌های سرطانی"که سال‌ها است پژوهش‌های فراوانی بر روی آن‌ها انجام شده است. در سال ۱۹۷۰، برای اولین بار قرابت ایمونولوژی بین بارداری و سرطان مطرح شد و بررسی‌ها نشان دادند که جفت و بافت‌های جنینی شاخص‌های آنتی‌ژنی و مکانیسم‌های فرار از ایمنی یکسان و مشابه با سلول‌های توموری دارند.[۵۴] مطالعات بعدی، پروتئین‌های مشترک بین سرطان و بافت‌های پلاسنتا را مورد شناسایی قرار دادند.[۵۵] سپس تئوری جدیدی به نام Cancer Stem Cell مطرح شد و یافته‌های جدید نشان دادند که سلول‌های بنیادی سرطانی و برخی سلول‌های بنیادی جنینی طبیعی ویژگی‌های مشترک از جمله آنتی‌ژن‌ها و شاخص‌های سطحی مشابهی دارند که در بافت‌های بالغ بیان نمی‌شوند[۵۶] در نتیجه، پاسخ ایمنی علیه Embryonic Stem Cell(ESC) ها ممکن است با سلول‌های بنیادی سرطانی واکنش متقاطع داشته باشد، با این یافته‌ها ساختن واکسن ESC بر علیه سرطان معقول و منطقی به نظر می‌آمد.[۵۵]

نتیجه‌گیری

با توجه به فرضیه‌ی حضور میکروکایمریسم جنینی در طول بارداری و تقویت رو به گسترش آن در مادران چندزا، رابطه‌ی بین شیوع کمتر سرطان پستان در این مادران، مورد تحقیق بسیاری قرار گرفته است. آمار و اطلاعات موجود در منابع نشان می‌دهند که در صورت وقوع میکروکایمریسم، سرطان پستان در بانوان فوق مهار می‌شود. به عبارتی دیگر، در بانوان مبتلا به سرطان پستان، کایمریسم سلول‌های جنینی در بافت‌های مادری علی الخصوص پستان ناچیز است. از آنجایی که یکی از وظایف سیستم ایمنی مقابله با تومورها است، این امکان وجود دارد که سیستم ایمنی مادران چندزا به دلیل کایمریسم‌های متعدد، قدرت مقابله با تومور پستان را در طی سال‌های متمادی کسب کنند و مقاومت این مادران به دلیل فعالیت ضد توموری سیستم ایمنی باشد. با ارزیابی و مطالعه‌ی قدرت تکثیر سلول‌های لمفوسیتی مادران چندزا می‌توان در مکانیسم‌های فوق قدمی رو به جلو برداشت و سیستم دفاع ضد توموری را با آزمون‌های ایمونولوژی در شرایط تجربی و آزمایشگاهی بررسی کرد. ارزیابی واکنش‌های دفاعی مادران چندزا در مقابله با رده‌ی سلول‌ها و یا بافت‌های توموری در تحریک پاسخ‌های ضدتوموری و سپس مقایسه‌ی آن با بانوان بدون سابقه‌ی بارداری، می‌تواند بسیاری از این فرضیات را تایید کند.

i-Graft-versus-host disease

References

1. Advani P, Aspitia A. Current strategies for the prevention of breast cancer. Breast Cancer: Targets and Therapy 2014; 6: 59–71.
2. World Health Organization: Cancer. Available from:// URL:// [http: //www.who.int/media centre/factsheets/fs297/en]. accessed 30.07.2008.
3. Harirchi I, Ebrahimi M, Zamani N, Jarvandi S, Montazeri A. Breast cancer in Iran: a review of 903 case records. Public Health 2000; 114: 143-5.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-09]

4. Harirchi I, Karbakhsh M, Kashefi A, Momtahen AJ. Breast cancer in Iran: results of a multi-center study. Asian Pac J Cancer Prev 2004; 5: 24-7.
5. Sadjadi A, Nouraie M, Mohagheghi MA. Cancer occurrence in Iran in 2002, an international perspective. Asian Pac J Cancer Prev 2005; 6: 359-63.
6. Mousavi S M, Gouya M M, Ramazani R, Davanlou M, Hajsadeghi N, Seddighi Z. Cancer incidence and mortality in Iran. Annals of Oncology, 2009; 20: 556-63.
7. Taghavi A, Fazeli Z, Vahedi M. Increased trend of breast cancer mortality in Iran. Asian Pac J Cancer Prev 2012; 13: 367-70.
8. Arozullah A, Calhoun E, Wolf M, Finley DK, Fitzner K, Heckinger E, et al. The Financial Burden of Cancer: Estimates From a Study of Insured Women With Breast Cancer. J Support Oncol 2004; 2: 271–8.
9. Fatima N, Zaman M, Fatima T. Increased Risk of Breast Cancer in Multiparous and Lactating Women Attending A Breast Care Clinic in Pakistan: A Paradigm Shift. Asian Pacific J Cancer Prev 2010; 11: 1219-23.
10. Miao Y, Eckhardt B, Cao Y. Delivery via Cell Surface Associated GRP78 Inhibition of Established Micrometastases by Targeted Drug. Clin Cancer Res 2013; 1: 1-24.
11. Gadi V, Nelson JL. Fetal Microchimerism in women with breast cancer.Cancer Res 2007; 67: 9035-8.
12. Gadi V, Malone KE, Guthrie KA, Porter PL, Nelson JL. Case-control study of fetal microchimerism and breast cancer. Microchimerism and Cancer 2008; 3: 1-5.
13. Eun JK, Guthrie KA, Zirpoli G, Gadi V. In Situ Breast Cancer and Microchimerism. Macmillan Publishers 2013; 1-8.
14. Britt K, Ashworth A, Smalley M. Pregnancy and the risk of breast cancer. Endocrine Related Cancer 2007; 14: 907–33.
15. Bhadoria AS, Kapil U, Sareen N, Singh P. Reproductive factors and breast cancer: A case–control study in tertiary care hospital of North India. Indian J Cancer 2013; 50: 316-21
16. Fasching PA, Ekici AB, Wachter DL, Hein A, Bayer CM, Häberle L, et al. Breast Cancer Risk–From Genetics to Molecular Understanding of Pathogenesis. Geburtshilfe Frauenheilkd 2011; 71: 1056–66.
17. Hsieh C, Pavia M, Lambe M, Lan SJ, Colditz GA, Ekbom A, et al. Dual Effect of Parity on Breast Cancer Risk. European J of Cancer 1994; 30: 969-73.
18. Mahoney MC, Bevers T, Linos E, Willett WC. Opportunities and strategies for breast cancer prevention through risk reduction. CA Cancer J Clin 2008; 58: 347-71.
19. Russo J, Balogh GA, Heulings R, Mailo DA, Moral R, Russo PA, et al. Molecular basis of pregnancy-induced breast cancer protection. Eur J Cancer Prev 2006; 15: 306-42.
20. Schonfeld S, Pfeiffer RM, Lacey JV, Amy Berrington de Gonza´ lez JR, Doody M, Greenlee R, et al. Hormone-related Risk Factors and Postmenopausal Breast Cancer Among Nulliparous Versus Parous Women. Am J Epidemiol 2011; 173: 509–17.
21. Penn I. Tumors of the immunocompromised patient. Annu Rev Med 1988; 39: 63–73.
22. Stagg J, Johnstone RW, Smyth MJ. From cancer immunosurveillance to cancer immunotherapy. Immunol Rev 2007; 220: 82–101.
23. Mlecnik B, Bindea G, Pages F, Galon J. Tumor immuneosurveillance in human cancers. Cancer Metastasis Rev 2011; 30: 5–12.
24. Fridman WH, Pages F, Sautes-Fridman C, Galon J. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. Nat Rev Cancer 2012; 12: 298–306.
25. Denkert C, Loibl S, Noske A, Roller M, Muller BM, Komor M, et al. Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. J Clin Oncol 2010; 28: 105–13.
26. Mahmoud SM, Paish EC, Powe DG, Macmillan RD, Grainge MJ, Lee AH, et al. Tumor-infiltrating CD8+ lymphocytes predict clinicaloutcome in breast cancer. J Clin Oncol 2011; 29: 1949–55.
27. Finak G, Bertos N, Pepin F, Sadekova S, Souleimanova M, Zhao H, et al. Stromal gene expression predicts clinical outcome in breast cancer. Nat Med 2008; 14: 518–27.
28. DeNardo DG, Brennan DJ, Rexhepaj E, Ruffell B, Shiao SL, Madden SF, et al. Leukocyte complexity predicts breast cancer survival and functionally regulates response to chemotherapy. Cancer Discov 2011; 1: 54–67.
29. Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, Itoh M, Toda M. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self- tolerance causes various autoimmune diseases. J Immunol 1995; 155: 1151–64.
30. Gu-Trantien C, Loi S, Garaud S, Equeter C, Libin M, de Wind A, et al. CD4+ follicular helper T cell infiltration predicts breast cancer survival. J Clin Invest 2013; 123: 2873–92.
31. Mahmoud SM, Lee AH, Paish EC, Macmillan RD, Ellis IO, Green AR. The prognostic significance of B lymphocytes in invasive carcinoma of the breast. Breast Cancer Res Treat 2012; 132: 545–53.
32. DeNardo DG, Barreto JB, Andreu P, Vasquez L, Tawfik D, Kolhatkar N, et al. CD4(+) T cells regulate pulmonary metastasis of mammary carcinomas by enhancing protumor properties of macrophages. Cancer Cell 2009; 16: 91–102.
33. Bunt SK, Yang L, Sinha P, Clements VK, Leips J, Ostrand-Rosenberg S. Reduced inflammation in the tumor microenvironmentdelays the accumulation of myeloid-derived suppressor cells and limits tumor progression. Cancer Res 2007; 67: 10019–26.
34. Filipazzi P, Valenti R, Huber V, Pilla L, Canese P, Iero M, et al. Identification of a new subset of myeloid suppressor cells in peripheral blood of melanoma patients with modulation by a granulocyte- macrophagecolony-stimulation factor-based antitumor vaccine. J Clin Oncol 2007; 25: 2546–53.
35. Keshavarzi B, Zarnani A, Bozorgmehr M, Tabatabai M, Mosaffa N, Ramezani Tehrani F, et al . The study of tollerogenic effect of human amniotic epithelial cells co-culture with monocyte derived dendritic cells . Research in Medicine 2014; 38: 65-78.
36. Tan KH, Zeng X, Sasajala P, Yeo A, Udolp G. Fetomaternal microchimerism. Chimerism 2011; 2: 16-8.
37. Bianchi DW, Zickwolf GK, Weil GJ, Sylvester S, DeMaria MA. Male fetal progenitor cells persist in maternal blood for aslong as 27 years postpartum. Proc Natl Acad Sci USA 1996; 93: 705–8.
38. Adams KM, Lambert NC, Heimfeld S, Tylee TS, Pang JM, Erickson TD, et al. Male DNA in female donorapheresis and CD34-enriched products. Blood 2003; 102: 3845–7.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-09]

39. Khosrotehrani K, Johnson KL, Cha DH, Salomon RN, Bianchi DW. Transfer of fetal cells with multilineage potential tomaternal tissue. JAMA 2004; 292: 75–80.
40. Gilmore GL, Haq B, Shadduck RK, Jasthy SL, Lister J. Fetal-maternal microchimerism in normal parous females andparous female cancer patients. Exp Hematol 2008; 36: 1073-7.
41. Nelson JL. Microchimerism in human health and disease. Autoimmunity 2003; 36: 5-9.
42. Cirello V, Recalcati MP, Muzza M, Rossi S, Perrino M, VicentiniL, et al. Fetal cellmicrochimerism in papillary thyroid cancer: a possible role intumor damage and tiss ue repair. Cancer Res 2008; 68: 8482–8.
43. Dubernard G, Aractingi S, Oster M, Rouzier R, Mathieu MC,Uzan S, et al. Breast cancer stroma frequentlyre cruits fetal derived cells during pregnancy. Breast Can cer Res 2008; 10: R14.
44. Tabatabaei M, Mosaffa N, Nikoo S, Bozorgmehr M, Ramezani Tehrani F, Kazemnejad S, et al. "Isolation and partial characterization of human amniotic epithelial cells: the effect of trypsin."Avicenna J Med Biotechnol 2014; 6: 10-20.
45. Tabatabaei M, Mosaffa N, Ramezani Tehrani F, Kesha varzi B, Zarnani AH. Vaccination with human amniotic epithelial stem cells introduce effective anti tumor response on induced Colon Adenocarcinoma in Balb/C mice. STEM CELL Journal, in press.
46. Cha D, Khosrotehrani K, Kim Y, Stroh H, Bianchi DW, Johnson KL. Cervical cancer and microchimerism. Obs tet Gynecol 2003; 102: 774–81.
47. Kallenbach LR, Johnson KL, Bianchi DW. Fetal cellmicrochimerism and cancer: a nexus of reproduction, imm unology, and tumor biology. Cancer Res 2011; 71: 8-12.
48. Fugazzola L, Cirello V, Beck-Peccoz P. Fetal microchimerism asan explanation of disease. Nat Rev Endocrinol 2011; 7: 89-97.
49. Jeanty C, Derderian SC, Mackenzie TC. Maternal-fetal cellulartrafficking: clinical implications and consequences. Curr Opin Pediatr 2014; 26: 377-82.
50. Chan WF, Gurnot C, Montine TJ, Sonnen JA, Guthrie KA, Nelson JL. Male microchimerism in the human female brain. PLoS ONE 2012; 7: e45592.
51. Khosrotehrani K, Johnson KL, Cha DH, Salomon RN, Bianchi DW. Transfer of fetal cells with multilineage potential tomaternal tissue. JAMA 2004; 292: 75–80.
52. Nelson JL. The otherness of self: microchimerism in health anddisease. Trends Immunol 2012; 33: 421–7.
53. Kaplan HS. On the biology and immunology of Hodgkin'sdisease. Haematol Blood Transfus 1981; 26: 11–23.
54. Shernan G, Holtan, M. Cancer and Pregnancy: Parallels in Growth, Invasion, and Immune Modulation and Implications for Cancer Therapeutic Agents. Mayo Clin Proc 2009; 84.
55. Li Y, Zeng H. Vaccination with Human Pluripotent Stem Cells Generates a Broad Spectrumof Immunological and Clinical Responses Against Colon Cancer. Stem Cells 2009; 27: 8-15.
56. Pardal R, Clarke, M. Applying the principles of stem-cell biology to cancer. Nat Rev Cancer 2003; 3: 20-30.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-09]

Review Article

Effects of Nulliparity and Multiparity on Probability of Breast Tumor Incidences: A review

Ghasemi N[1], Ramezani Tehrani F[2], Mosaffa N[1]

[1]Department of Immunology, Faculty of Medicine, & [2]Reproductive Endocrinology Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R. Iran

e-mail: ramezani@endocrine.ac.ir

Received: 28/11/2015 **Accepted**: 31/05/2016

Abstract

Breast cancer is the most common malignancy in women. Despite much progress in its identification, advanced surgical techniques and chemotherapies, physicians have not been successful in the control and inhibition of its metastasis. The aim of this study is notification fertility specialist and stakeholders of malignant disease to inform the role of normal pregnancy, which support immunological response of mothers, special anti-tumor and anti-metastatic mechanism against breast cancer in women. Epidemiological studies in the field of cancer associated with pregnancy history show that pregnancy has a dual impact, short-and long term, on the development of breast cancer; the first, a transient effect the after delivery, stimulates the growth of cancer cells in the early stages of transformation and increases risk of cancer, a result of a short-term effect of pregnancy. In addition, the increased differentiation of stem cells that are capable of forming tumors in the breast due to pregnancy and hormonal changes, reduce the risk of cancer, a phenomenon related to the long-term effect of pregnancy. The immune system of multiparous women due to multiple chimerism that occur as a result of the contact of the maternal immune system with common tumor antigens and embryonic cells, is more powerful and resistant against breast tumors than their nulliparous counterparts.

Keywords: Pregnancy, Microchimerism, Breast cancer

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-09]