

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

نازنین قاسمی<sup>۱</sup>، دکتر فهیمه رمضانی تهرانی<sup>۲</sup>، دکتر نریمان مصفا<sup>۱</sup>

(۱) گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران، (۲) مرکز تحقیقات اندوکرینولوژی تولید مثل، پژوهشگاه 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؛ iramezani@endocrine.ac.ir

### چکیده

سرطان پستان یکی از شایع‌ترین بدخیمی‌ها در بانوان است و علی‌رغم پیشرفت‌های بسیار در زمینه‌ی شناسایی و تشخیص آن، و با وجود تکنیک‌های جراحی پیشرفته و انجام شیمی درمانی، پزشکان در کنترل و مهار متاستاز آن هنوز به موفقیت چشمگیری دست نیافتدند. 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 و گسترش تومور پستان دارد. این اثر به صورت گذرا پس از زایمان با تحریک رشد سلول‌هایی که در مراحل اولیه ترانسفورماتیون و بدخیمی می‌باشند، شناس ابتلا به سرطان را بالا برده که حاصل اثر کوتاه‌مدت بارداری است. هم‌چنین تمایز سلول‌های بینایی مستعد ایجاد تومور در پستان، به دلیل تغییرات هورمونی ناشی از حاملگی، شدت یافته و در نتیجه امکان بروز بدخیمی کاهش می‌باید که این پدیده با اثر بلند مدت حاملگی ارتباط دارد. سیستم ایمنی مادران چندرا به دلیل کایمیریسم‌های متعددی که در اثر تماس سیستم ایمنی مادر با آنتی‌ژن‌های مشترک توموری و سلول‌های جنبی رخ می‌دهد، قدرت مقابله با تومور پستان را در طی سال‌های متداول کسب نموده و مقاومت این مادران به دلیل فعالیت ضد توموری سیستم ایمنی است.

### واژگان کلیدی: بارداری، میکروکایمیریسم، سرطان پستان

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

سرطان پستان در ایران کمتر است، اما مبتلایان به آن جوان‌ترند و بیماری در مراحل پیشرفت‌های تظاهر یافته و تشخیص داده می‌شود.<sup>۱,۲</sup> با این وجود، تومورهای پستان در ایران، شایع‌ترین نوع سرطان تشخیص داده شده در بین بانوان هستند<sup>۳</sup> به طوری که در سال ۲۰۰۳ شیوع آن در ایران از هر ۱۰۰۰ نفر، ۶/۷ نفر بود<sup>۴</sup> و سالیانه میزان مرگ و میر آن نیز روبه افزایش است.<sup>۵</sup> 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

### 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 بود.<sup>۶</sup> براساس گزارش‌های موجود، سالانه ۱/۱۵ میلیون زن در جهان مبتلا به سرطان پستان تشخیص داده می‌شوند و ۵۰۰۰ نفر بر اثر این بیماری جان خود را از دست می‌دهند.<sup>۷</sup> در مقایسه با کشورهای غربی، شیوع

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 میکروکایمیریسم، سرطان پستان در بانوان با سابقه‌ی بارداری متعدد مهار می‌شود. در بررسی‌های دیگر ثابت شده است که در بانوان مبتلا به سرطان پستان، وقوع میکروکایمیریسم جنتی بسیار اندک و ناچیز است و در مواردی نیز وجود ندارد، بدین معنا که در مبتلایان سرطان پستان اثر کمتری از وقوع میکروکایمیریسم 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 کایمیریسم‌های متعدد، قدرت مقابله با تومور پستان را در طی سال‌های متتمادی به دست نیاورده باشند و مقاومت این مادران به دلیل فعالیت ضد توموری سیستم ایمنی باشد.<sup>۱۵-۱۷</sup>

در گزارشی دیگر، نقش محافظتی بارداری با توجه به تغییرات هورمون‌ها از جمله استرادیول، هورمون رشد (GH<sup>iii</sup>) و پرولاكتین (PRL<sup>iv</sup>) و مقاومت در برابر تومورهای تومورهای وابسته به هورمون استروژن (ER<sup>v+</sup>), سرطان سرطان پستان به وسیله تغییرات استروژن، مورد تأکید 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 ترانسفورماتیون 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 ترانسفورماتیون پیش‌سارهای اپیتلیالی به وقوع می‌پیوندد.<sup>۱۸</sup> در کنار این وقایع، تغییرات مولکولی شامل بیان ژن‌های محافظتی مربوط به ترمیم DNA و آپاپتون، تمایز لوبول‌های مجاری انتهایی و در نتیجه کاهش حساسیت سلول‌ها به تحریکات هورمونی و آسیب DNA و اثر کارسینوتئن‌ها، از دیگر نتایج ضد بدخیمی حاصل از بارداری است.<sup>۱۹</sup>

خدمات بهداشتی و درمانی سالیانه‌ی بانوان، که بر عهد 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 ۴، ۳، ۲ درصد، در مرحله ۲، ۱ درصد و در مرحله ۲ بیماری، ۰۶ درصد از درآمد ماهانه بیماران را به خود اختصاص می‌دهد.<sup>۱۰</sup> همچنین بدخیمی پستان، دومین عامل مرگ و میر ناشی از سرطان پس از تومورهای ریه است.<sup>۹</sup> علی‌رغم پیشرفتهای بسیار در زمینه‌ی شناسایی و تشخیص، همچنان شیمی درمانی و جراحی قادر به کنترل موارد و کاهش شدت بیماری نبوده است.<sup>۱۰</sup>

عوامل بسیاری در ایجاد بدخیمی‌های پستان موثر هستند که از مهم‌ترین آن‌ها می‌توان به تغییر الگوی باروری و شیوع چاقی اشاره کرد.<sup>۱۱</sup> به طور کلی، این عوامل شامل رژیم غذایی، مصرف الکل، نمایه‌ی توده‌ی بدن (BMI)، مصرف مصرف استروژن، سیگار، فعالیت بدنی،<sup>۱۲</sup> سن مادر در هنگام زایمان اولین فرزند، سن یائسگی، میزان شیردهی،<sup>۱۲-۱۳</sup> ویژگی ژنتیکی و سابقه‌ی فامیلی، نژاد و سن شروع قاعده‌گی است.<sup>۹</sup> 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 ترانسفورماتیون و بدخیمی هستند، شанс ابتلا افزایش می‌باید 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 می‌باید.<sup>۹-۱۴</sup> مطالعه‌های بسیاری پدیده میکروکایمیریسم جنتی (FM<sup>ii</sup>) را با شанс وقوع بدخیمی مرتبط دانسته‌اند، دانسته‌اند، بدین صورت که در اثر تماس اجزا و سلول‌های سیستم ایمنی مادر با آنتی‌ژن‌های مشترک توموری و سلول‌های جنتی 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 میکروکایمیریسم جنتی در دوران بارداری و افزایش شدت آن در مادران چندزا، رابطه‌ی بین شیوع کمتر سرطان پستان

iii -Growth Hormone  
iv -Prolactin  
v-Estrogen Receptor

i-Body Mass Index  
ii- Fetal Microchimerism

موثر است.<sup>۷۷</sup> این لمفوسيت‌ها پس از ارتashاج با افزایش فعالیت آنتی‌توموری در ارتباط هستند.

لمفوسيت‌های CD<sub>4</sub><sup>+</sup> T و FOXP<sub>3</sub><sup>+</sup>: اين گروه از لنفوسيت‌ها به عنوان سلول‌های تنظيم‌کننده ايمني قلمداد می‌شوند (T-regulator). به طور کلي، وجود سلول‌های T CD<sub>4</sub><sup>+</sup> در تومور با بدتر شدن بيماري در ارتباط است. به طور مثال، مطالعه‌اي با روش ايمونوهيستوشييمی و ميكرواري<sup>۷۸</sup> بافتی که از ۱۷۹ بيمار با سرطان پستان در حال درمان گرفته شد، نشان داد که سطوح سرمی T CD<sub>4</sub><sup>+</sup> حال در جهت پاسخ‌های سركوبگر ايمني عمل می‌کند.<sup>۷۹</sup>

لمفوسيت‌های T CD<sub>4</sub><sup>+</sup> Follicular Helper (TFH) در میان جمعیت لمفوسيت‌های T ارتashاج در تومور، اين جمعیت به تازگي کشف و شناسایي شده است. از آنجایي که حضور لمفوسيت‌های TFH نشان‌دهنده وضعیت فعال و شناسایي مستقيم سلول‌های توموری در موضع می‌باشد، حضور آن‌ها با تشخيص بهتر در ارتباط است و همراه با افزایش کموکاين‌ها است.<sup>۸۰</sup>

لمفوسيت‌های B: اين سلول‌ها در روند تشخيص سرطان پستان موثرند و افزایش ارتashاج آن‌ها با بالا رفتن شناسی بهبودی در ارتباط است.<sup>۸۱</sup>

سلول‌های MQ<sup>iii</sup> و MDSC<sup>iv</sup>: متفاوت از ارتashاج سودمند سلول‌های لمفوسيتی CD8<sup>+</sup> (سايتوتوكسيك)، حضور ماکروفاژها در اطراف بافت توموري، پيش آگهي و خيمی را برای بيمار مبتلا به همراه دارد و نشانه‌ی گسترش سلول‌های توموري است. ماکروفاژهای توموري باعث سرکوب عملکرد آنتی توموري T CD8<sup>+</sup> می‌شوند. همچنين آنژيوژنز و متاستاز تومور بالا می‌رود. حضور ماکروفاژهای CD68<sup>+</sup> به طور معکوس با حضور CD8<sup>+</sup> در ارتباط است.<sup>۸۲</sup> به علاوه، ماکروفاژهای توموري که به آن‌ها ماکروفاژهای همراه تومور اطلاق می‌شود، در اثر تولید سايتوكاين IL-4 توسط لمفوسيت‌های T CD<sub>4</sub><sup>+</sup> با ماهیت

دربررسی وی کوهرت در جمعیت بانوان با سابقه‌ی بارداری متعدد نشان داده شده است که بانوان چندزای زیر ۲۵ سال دارای فرزند، ۲۸ درصد و بانوان چندزای بالای ۲۵ سال دارای فرزند، ۱۱ درصد، در مقایسه با بانوان بدون فرزند، كمتر به سرطان پستان مبتلا شده‌اند<sup>۷۰</sup> و در مطالعه‌اي دیگر، بانوان زیر ۲۰ سال دارای فرزند در مقایسه با بانوان بدون فرزند، ۵۰ درصد کمتر به اين نوع سرطان مبتلا شدند که آن را به تغيير پروفایل هورموني در بانوان باردار و اثر محافظتی ER نسبت داده‌اند.<sup>۷۸</sup>

در بررسی موروي توصيفي و با تاكيد بر نقش سن در رابطه‌ی حاملگي و تومور ملاحظه شده است که نداشتن فرزند و افزایش سن در هنگام زایمان اولین فرزند با افزایش ابتلا به تومورهای پستان ER<sup>+</sup> دارای ارتباط مثبت می‌باشد.<sup>۷۲</sup>

پاسخ‌های ايمني و سرطان پستان سرطان پستان به طور مرسوم به عنوان يك نوع تومور ايمونوژنی شناخته شده نیست و دیده شده است در بيماراني که پیوند دریافت کرده‌اند و داروهای سركوبگر سیستم ايمني مصرف می‌کنند، سركوب ايمني منجر به رشد تومور و دست‌اندازی دور دست آن می‌شود.<sup>۷۳</sup> اين نكته که ارتashاج لمفوسيتي، به ویژه سلول‌های T CD8<sup>+</sup>، با پيش آگهي بهتر تومور همراه و مرتبط می‌باشد، کاملا مورد پذيرش قرار گرفته است.<sup>۷۴</sup> محل تجمع، ميزان ارتashاج براساس وسعت سلول‌های اطراف تومور و نيز ماهيهت سلول ايمني نفوذ یافته که تحت عنوان " تركيب ايمني " اطلاق می‌شود، می‌تواند اميدهایي برای تشخيص سريع‌تر بيماري و پاسخ بهتر به درمان باشد.<sup>۷۵</sup> حال به نقش جمعیت‌های مختلف سلولی در این سرطان اشاره می‌شود.

لمفوسيت‌های T CD8<sup>+</sup>: در طول چند سال اخير اين سلول‌ها به عنوان مهم‌ترین سلول‌های ارتashاج در روند سرطان‌های اپي‌تيلالي شناخته می‌شوند.<sup>۷۶</sup> ارتashاج سلول‌های لمفوسيتی با ماركر CD8<sup>+</sup> که در تشخيص برخی تومورها به روش ايمونوهيستوشييمی و نيز رنگ‌آميزي هما توکسييلين/ آئوزين ملاحظه شد، می‌تواند به عنوان معيار خوبی برای تعين شدت بدخيimi و نيز پيش آگhei وضعیت بيمار استفاده شود.<sup>۷۷,۷۸</sup> خصوصا شناسایي اين سلول‌ها در سرطان پستان PR و ER (سرطانی که در آن بيان Triple Negative و HER2 یا گيرنده فاكتور رشد اپيدرمال انسانی منفی باشد)،

ii -Micro array

iii-Macrophage

iv-Myeloid- Derived Suppressor Cell

i-Immune Contexture

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 میکروکایمیریسم مادری، سلول‌های مادر در بافت‌های نوزاد جایگزین می‌شوند که می‌تواند به منظور حفظ خاطره ایمونولوژیک حفاظتی مادر برای نوزاد مفید واقع شود.<sup>۳۶</sup>

از تبعات رایج در بارداری، حرکت سلول‌ها از جنین به مادر و بر عکس از طریق چفت است. هنگامی که سلول‌های تروفوبلاستیک و جنینی سمی آلوژنیک به گردش خون مادر منتقل می‌شوند، می‌توانند در یک دوره‌ی طولانی زندگی کنند<sup>۳۷</sup> و حتی بعضی از آن‌ها می‌توانند ویژگی‌های مشابه با سلول بینیادی را از نظر قدرت تمایز به بافت‌های مختلف از خود نشان دهند<sup>۳۸-۳۹</sup> که از اثرات سودمند میکروکایمیریسم است. مطالعات زیادی نشان داده‌اند که این پدیده می‌تواند منجر به حفاظت در برابر بعضی سرطان‌ها، از جمله سرطان پستان، شود.<sup>۴۰</sup> میکروکایمیریسم جنینی در سرطان‌های سرویکس، تیروئید و پستان نقش موثری را در بهبودی داشته است.<sup>۴۱-۴۳</sup> تحقیقات مرتبط با ویژگی جنینی سلول‌های پرده‌ی آمنیون نشان داده‌اند که قربت بسیاری به لحاظ فنوتیپ، عملکرد و قدرت تمایز بین سلول‌های اپیتلیال جنینی و استم سل‌های جنینی وجود دارد.<sup>۴۴</sup> پس می‌تواند به عنوان بخش مهمی از کایمیریسم 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 تحريك سیستم ایمنی مادر بر علیه تشکیلات جنینی است. سلول‌های اپیتلیال جنینی قربت‌های 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.<sup>۴۵</sup> میکروکایمیریسم جنینی در بافت‌های بهبود یافته و در حال بهبود دیده شده که این می‌تواند منجر به ارائه فرضیه‌ای

Th2 به روند ایجاد متاستاز کمک می‌کند. این‌ها همان گروه ماکروفاژهای سرکوبگر هستند.<sup>۳۲</sup>

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

سلول‌های DCs<sup>i</sup>: یکی از عمدترين 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 لایه لای پرده‌های کوریونیک و در مجاورت با بخش‌های اپیتلیالی پرده‌ی آمنیون، در تولید عوامل ضدالتهابی و سایتوکاین‌های تنظیمی دفاع سلولی به خصوص IL-15 و حفظ شرایط تحمل مادر در مقابل تشکیلات جنینی نقش به سزاگی 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 لمفوسيت‌های T رگولاتوری مادری نقش دارند، نیز در دست بررسی و تحقیق است.<sup>۴۶</sup>

### بارداری و میکروکایمیریسم

میکروکایمیریسم عبارت است از نقل و انتقال 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 میکروکایمیریسم جنینی و میکرو کایمیریسم مادری به وقوع می‌پیوندد.<sup>۴۷</sup> 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

<sup>i</sup>-Dendritic cells

بنیادی جنینی طبیعی ویژگی‌های مشترک از جمله آنتی‌زن‌ها و شاخص‌های سطحی مشابهی دارند که در بافت‌های بالغ Embryonic می‌شوند<sup>۵۴</sup> در نتیجه، پاسخ ایمنی علیه 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.<sup>۵۵</sup>

#### نتیجه‌گیری

با توجه به فرضیه‌ی حضور میکروکایمیریسم 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 میکروکایمیریسم، سرطان پستان در بانوان فوق مهار می‌شود. به عبارتی دیگر، در بانوان مبتلا به سرطان پستان، کایمیریسم 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 کایمیریسم‌های متعدد، قدرت مقابله با تومور پستان را در طی سال‌های متمادی کسب کند و مقاومت این مادران به دلیل فعالیت ضد توموری سیستم ایمنی باشد. با ارزیابی و مطالعه‌ی قدرت تکثیر سلول‌های لمفوسيتی مادران چندزا می‌توان در مکانیسم‌های فوق قدمی آزمون‌های ایمونولوژی در شرایط تجربی و آزمایشگاهی بررسی کرد. ارزیابی واکنش‌های دفاعی مادران چندزا در مقابله با ردیه 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

شود که گرچه نقش محافظتی میکروکایمیریسم را در بعضی از سرطان‌ها مطرح می‌کند، اما در گروه دیگری از سرطان‌ها مانند کولون یا بیماری‌های اتوایمنی مانند آرتیت روماتوئید، سندروم شوگرن و... نقش مخرب دارد. هم چنین در پیوند کبد و موقع<sup>۵۶-۵۸</sup> GVHD نقش بسیار موثری دارد.

سلول‌های میکروکایمیری در بافت‌هایی مانند خون، مغزاستخوان، کلیه، پانکراس، قلب و سایر ارگان‌ها دیده می‌شوند<sup>۴۹-۵۰</sup> و می‌توانند منجر به تمایز لمفوسيتی شوند.<sup>۵۱</sup> نتایج دسته‌ای از پژوهش‌ها نشان می‌دهند، بانوانی که دارای سلول‌های میکروکایمیری در خون محیطی بودند، شناسن کمتری برای ابتلا به سرطان پستان داشتند.<sup>۵۲-۵۳</sup> این موضوع که زن‌هایی که حامله نشده‌اند، به دلیل حضور کمتر سلول‌های میکروکایمیری، دارای شناسن بالاتری برای سرطان پستان در مقایسه با بانوان چندزا می‌باشند، تقریباً مورد قبول پزشکان علمکرد 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 آنتی‌زن‌های 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 آنتی‌زنی و مکانیسم‌های فرار از ایمنی یکسان و مشابه با سلول‌های توموری دارند.<sup>۵۴</sup> مطالعات بعدی، پروتئین‌های مشترک بین سرطان و بافت‌های پلاستتا را مورد شناسایی قرار دادند.<sup>۵۵</sup> سپس تئوری جدیدی به نام Cancer Stem Cell مطرح شد و یافته‌های جدید نشان دادند که سلول‌های بنیادی سرطانی و برخی سلول‌های

## References

- Advani P, Aspitia A. Current strategies for the prevention of breast cancer. Breast Cancer: Targets and Therapy 2014; 6: 59-71.

- World Health Organization: Cancer. Available from:// URL:// [http://www.who.int/media\_centre/factsheets/fs297/en]. accessed 30.07.2008.
- 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.

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, Nouraei 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, Hajssadeghi 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. Bhadaria 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, Ek-bom 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 immune surveillance 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 clinical outcome 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 microenvironment delays 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-macrophage colony-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 as long 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.

39. Khosrotehrani K, Johnson KL, Cha DH, Salomon RN, Bianchi DW. Transfer of fetal cells with multilineage potential to maternal tissue. *JAMA* 2004; 292: 75–80.
40. Gilmore GL, Haq B, Shadduck RK, Jasty SL, Lister J. Fetal-maternal microchimerism in normal parous females and parous 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, Vicentini L, et al. Fetal cellmicrochimerism in papillary thyroid cancer: a possible role intumor damage and tissue 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 frequently recruits fetal derived cells during pregnancy. *Breast Cancer 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, Kesavarzi 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. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 774–81.
47. Kallenbach LR, Johnson KL, Bianchi DW. Fetal cellmicrochimerism and cancer: a nexus of reproduction, immunology, and tumor biology. *Cancer Res* 2011; 71: 8-12.
48. Fugazzola L, Cirello V, Beck-Peccoz P. Fetal microchimerism as an 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 to maternal tissue. *JAMA* 2004; 292: 75–80.
52. Nelson JL. The otherness of self: microchimerism in health and disease. *Trends Immunol* 2012; 33: 421–7.
53. Kaplan HS. On the biology and immunology of Hodgkin's disease. *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.

***Review Article***

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

Ghasemi N<sup>1</sup>, Ramezani Tehrani F<sup>2</sup>, Mosaffa N<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Immunology, Faculty of Medicine, & <sup>2</sup>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