

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

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

۱) گروه ایمنولوژی، 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، پژوهشگاه علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران، دکتر فهیمه رضضانی تهرانی؛ e-mail: ramezani@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 نیافته‌اند. اهداف این مطالعه، آگاه‌سازی 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 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 چندزاد 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: ۹۴/۹/۷ - دریافت اصلاحیه: ۹۵/۲/۵ - پذیرش مقاله: ۹۵/۳/۱۱

### مقدمه

سرطان پستان در ایران کمتر است، اما مبتلایان به آن جوان‌ترند و بیماری در مراحل پیشرفته‌تری تظاهر یافته و تشخیص داده می‌شود.<sup>۳،۴</sup> با این وجود، تومورهای پستان در ایران، شایع‌ترین نوع سرطان تشخیص داده شده در بین بانوان هستند<sup>۵</sup> به طوری که در سال ۲۰۰۳ شیوع آن در ایران از هر ۱۰۰۰ نفر، ۶/۷ نفر بود<sup>۶</sup> و سالیانه میزان مرگ و میر آن نیز روبه افزایش است.<sup>۷</sup> بر طبق آمارهای سال ۲۰۰۳، سرطان پس از بیماری‌های قلبی و عروقی دومین بیماری پرهزینه در آمریکا، با هزینه سالانه ۱۷۱ میلیارد دلار بود که برنامه‌ی بیمه سلامت، تنها یک سوم آن را پرداخت می‌کند و

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.<sup>۱</sup> 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.<sup>۲</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 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.<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 پرولاکتین (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 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 وقوع می‌پیوندد.<sup>۱۸</sup> 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.<sup>۱۹</sup>

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 ۴، ۹۸ درصد، در مرحله ۲، ۴۱ درصد و در مرحله ۲ بیماری، ۲۶ درصد از درآمد ماهانه بیماران را به خود اختصاص می‌دهد.<sup>۸</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<sup>i</sup>)، 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 قاعدگی 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 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.<sup>۹،۱۴</sup> مطالعه‌های بسیاری پدیده میکروکایمریسم جنینی (FM<sup>ii</sup>) 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

iii -Growth Hormone  
iv -Prolactin  
v-Estrogen Receptor

i-Body Mass Index  
ii- Fetal Microchimerism

موثر است.<sup>۲۷</sup> این لمفوسیت‌ها پس از ارتشاح با افزایش فعالیت آنتی‌توموری در ارتباط هستند.

لمفوسیت‌های  $T CD_4^+$  و  $FOXP_3^+$ : این گروه از لمفوسیت‌ها 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 میکروآرای<sup>۲۸</sup> بافتی که از ۱۷۹ بیمار با سرطان پستان در 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.<sup>۲۸</sup> و هویت سلول‌های  $T CD_4^+$  و  $FOXP_3^+$  را به سلول‌های T regulator نسبت می‌دهند که در جهت پاسخ‌های سرکوبگر ایمنی عمل می‌کند.<sup>۲۹</sup>

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.<sup>۳۰</sup>

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

سلول‌های  $MQ^{iii}$  و  $MDSC^{iv}$ : متفاوت از ارتشاح سودمند سلول‌های لمفوسیتی  $CD_8^+$  (سایتوتوکسیک)، حضور ماکروفاژها در اطراف بافت توموری، پیش‌آگهی وخیمی را برای بیمار مبتلا به همراه دارد و نشانه‌ی گسترش سلول‌های توموری است. ماکروفاژهای توموری باعث سرکوب عملکرد آنتی‌توموری  $T CD_8^+$  می‌شوند. همچنین آنژیوژنز و متاستاز تومور بالا می‌رود. حضور ماکروفاژهای  $CD_68^+$  به طور معکوس با حضور  $CD_8^+$  در ارتباط است.<sup>۲۸</sup> 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

دربرسی 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.<sup>۳۲</sup> 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.<sup>۳۸</sup>

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.<sup>۳۲</sup> پاسخ‌های ایمنی و سرطان پستان

سرطان پستان به طور مرسوم به عنوان یک نوع تومور ایمونوزنی 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.<sup>۳۱</sup> این نکته که ارتشاح لمفوسیتی، به ویژه سلول‌های  $T CD_8^+$ ، با پیش‌آگهی بهتر تومور همراه و مرتبط می‌باشد، کاملاً مورد پذیرش قرار گرفته است.<sup>۳۳</sup> محل تجمع، میزان ارتشاح براساس وسعت سلول‌های اطراف تومور و نیز ماهیت سلول ایمنی نفوذ یافته که تحت عنوان "ترکیب ایمنی"<sup>۳۱</sup> اطلاق می‌شود، می‌تواند امیدهایی برای تشخیص سریع‌تر بیماری و پاسخ بهتر به درمان باشد.<sup>۳۳</sup> 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.<sup>۳۴</sup> 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 پیش‌آگهی وضعیت بیمار استفاده شود.<sup>۲۵،۲۶</sup> خصوصاً 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)،

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 میکروکایمریسم 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 برعکس از طریق جفت است. هنگامی که سلول‌های تروفوبلاستیک و جنینی سمی آلوزنیک 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 بنیادی را از نظر قدرت تمایز به بافت‌های مختلف از خود نشان دهند<sup>۳۸،۳۹</sup> 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.<sup>۱۵،۱۶،۴۰</sup> میکروکایمریسم 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 قرابت 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 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.<sup>۴۵</sup>

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

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

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.<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>۱</sup>: 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 آلوزنیک جنین در فضای ایمونولوژی دسیدوآی مادری موثرند. این سلول‌ها با ماهیت تولد ژنی، آن‌ها در لایه لای پرزهای کوریونیک و در مجاورت با بخش‌های اپی‌تلیالی پرده‌ی آمنیون، در تولید عوامل ضدالتهایی و سایتوکاین‌های تنظیمی دفاع سلولی به خصوص IL-15 و حفظ شرایط تحمل مادر در مقابل تشکیلات جنینی نقش به سزایی دارند. گزارشی در زمینه اثرات هم‌کشتی سلول‌های DC نابالغ در مجاورت و هم‌کشتی با سلول‌های اپی‌تلیالی پرده‌ی آمنیون، آن‌ها به صورت آلوزنیک 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.<sup>۳۵</sup>

#### بارداری و میکروکایمریسم

میکروکایمریسم 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 میکروکایمریسم جنینی و میکروکایمریسم مادری به وقوع می‌پیوندد.<sup>۳۶</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

بنیادی جنینی طبیعی ویژگی‌های مشترک از جمله آنتی‌ژن‌ها و شاخص‌های سطحی مشابهی دارند که در بافت‌های بالغ بیان نمی‌شوند<sup>۵۶</sup> 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 می‌آید.<sup>۵۵</sup>

### 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 علی‌الخصوص 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 ضد توموری 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 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. هم‌چنین در پیوند کبد و وقوع GVHD نقش بسیار موثری دارد.<sup>۴۸-۴۶</sup>

سلول‌های میکروکایمری در بافت‌هایی مانند خون، مغزاستخوان، کلیه، پانکراس، قلب و سایر ارگان‌ها دیده می‌شوند<sup>۴۹،۵۰</sup> و می‌توانند منجر به تمایز لمفوسیتی شوند.<sup>۵۱</sup> نتایج دسته‌ای از پژوهش‌ها نشان می‌دهند، بانوانی که دارای سلول‌های میکروکایمری در خون محیطی بودند، شانس کمتری برای ابتلا به سرطان پستان داشتند.<sup>۵۲،۵۳</sup> 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، تقریباً مورد قبول پزشکان علوم بهداشت و سلامت باروری است،<sup>۱۵،۱۶</sup> 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.<sup>۵۴</sup> مطالعات بعدی، پروتئین‌های مشترک بین سرطان و بافت‌های پلاستنا 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

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/factsheet-s/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.

4. Harirchi I, Karbakhsh M, Kashefi A, Momtahan 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, 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, Ekobom 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 immunosurveillance 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, Vaszquez 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, Udolph 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, Shaddock RK, Jasthy 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 cell microchimerism in papillary thyroid cancer: a possible role in tumor 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, Keshavarzi 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 cell microchimerism 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 cellular trafficking: 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. Sherman 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 Spectrum of Immunological and Clinical Responses Against Colon Cancer. *Stem Cells* 2009; 27: 8-15.
56. Pardoll 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