Sarem Journal of Reproductive Medicine. 2020; 4(4): 198-207

Breast Cancer, Genetic Factors and Methods of Diagnosis

ARTICLE INFO

Article Type
Review

Authors
Aleme Mohammadpour [1], M.Sc
Ehsan Jahangirian[2], M.Sc
Tamouchin Moharrami [1], PhD
Golnoosh Goljah Rad [1], PhD
Leila Javanparast Sheikhani [1], M.Sc
Sara Taghizadeh [1], PhD*

[1] Sarem Fertility and Infertility Research Center (SAFIR), Sarem Women's Hospital, Iran University of Medical Sciences (IUMS), Tehran, Iran
[2] National Institutes of Genetic Engineering and Biotechnology, Tehran, Iran.

Corresponding Author
Address: Sarem Women Hospital, Basij Square, Phase 3, EkbatanTown, Tehran, Iran.
Postal code:1396956111
Phone: +98 (21) 44670888
Fax: +98 (21) 44670432
s.taghizadeh@sarem.org

Article History
Received: September 18, 2019
Accepted: December 05, 2019
e Published: January 03, 2021

ABSTRACT

Background and Aims: Breast cancer is the most common cancer in women. Screening, early detection, and prediction of the susceptibility are very important in drug response and choosing the appropriate treatment. Due to the limitations of conventional screening methods, such as low sensitivity and specificity, pain and anxiety, and radiation hazards of imaging techniques, use of biomarkers that can overcome these limitations would be important. Tumor markers (Protein and nucleic acid) are the most important molecular markers involved in cancer progression. About half of all hereditary breast cancers are caused by germline mutation in tumor suppressor genes and genes involved in mismatch repair, cell cycle control, steroid hormone metabolism, and cell signaling. Therefore, quantitative study of these genes can be used as a possible indicator in early detection of breast cancer. In this study, we introduce the genes involved in inherited breast cancer and the role of the main molecular techniques of its diagnosis in comparison with traditional methods.
Conclusion: Various techniques such as IHC, FISH, CGH, Micro array, etc. and Molecular techniques such as RT-PCR, MLPA, QPCR, and NGS are used to measure tumor markers. Today, these techniques promise to improve diagnosis and help to select an appropriate treatment for patients and find specific mutations such as BRCA1 and BRCA2, HER3, etc.

Keywords: Breast Cancer, Tumor markers, Diagnosis, Prognosis, Genetics, Test

Copyright© 2020, ASP Ins. This open-access article is published under the terms of the Creative Commons Attribution-Noncommercial 4.0 International License which permits Share (copy and distribute the material in any medium or format) and Adapt (remix, transform, and build upon the material) under the Attribution-Noncommercial terms.

سرطان سینه، عوامل ژنتیکی موثر و روش‌های تشخیص آن

عالمه محمدپور [۱]، احسان جهانگیریان [۲] ، تموچین محرمی ۱ ، گلنوش گلجاه راد[۱]، لیلا جوانپرست شیخانی[۱]، سارا تقیزاده[۱] *

[۱] مرکز تحقیقات باروری و ناباروری صارم، بیمارستان فوق تخصصی صارم، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
[۲] پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست فناوری، تهران، ایران

چکیده

زمینه ها و اهداف: سرطان پستان، رایج ترین سرطان در زنان است. غربالگری، تشخیص زودهنگام و پیش آگهی از استعداد ابتلا به آن، در پاسخ‌دهی به درمان و انتخاب روش مناسب درمان بسیار حائز اهمیت است. با توجه به محدودیت‌های روش‌های سنتی تشخیص سرطان پستان، مانند حساسیت و اختصاصیت پایین، درد و اضطراب و خطرات پرتویی تکنیک های تصویربرداری، استفاده از نشانگرهای زیستی که می‌توانند بر این محدودیت‌ها غلبه کنند، اهمیت زیادی پیدا کرده است. نشانگرهای تومور پروتئینی و اسید نوکلئیکی از مهم‌ترین نشانگرهای مولکولی دخیل در بروز و پیشروی سرطان می‌باشند. حدود نیمی از سرطان‌های خانوادگی پستان در اثر جهش‌های دودمان زایشی در ژن‌های سرکوبگر تومور، ترمیم جفت باز ناجور، کنترل چرخه سلولی، متابولیسم هورمون‌های استروئیدی و مسیرهای انتقال پیام سلولی رخ می‌دهد. لذا مطالعه کمی این ژن‌ها می‌تواند به عنوان نشانگر احتمالی در تشخیص زودهنگام سرطان پستان به کار رود. در این مطالعه، به معرفی ژن‌های دخیل در ابتلا به سرطان‌های ارثی پستان و سهم اصلی‌ترین تکنیک‌های مولکولی تشخیص آن در مقایسه با روش‌های سنتی می‌پردازیم.

نتیجه‌گیری: تکنیکهای مختلفی مانند IHC، FISH، CGH، Micro array و ... تکنیک‌های مولکولی از جمله RT-PCR، MLPA، QPCR و NGS جهت اندازه‌گیری نشانگرهای تومور بکار می‌روند. امروزه این فنون، نویدبخش بهبود تشخیص و کمک به انتخاب روش درمانی مناسب برای بیماران بوده و به طور گسترده‌ای برای یافتن جهش‌های خاص مانند BRCA1 و BRCA2 ، HER3 و ... بکار می‌روند.

کلید واژه‌ها: سرطان پستان، نشانگرهای تومور، تشخیص و پیش‌آگهی

تاریخ دریافت: ۹۸/۰۶/۲۷
تاریخ پذیرش: ۹۸/۰۹/۱۴
*نویسنده مسئول: سارا تقی زاده

مقدمه

سرطان یک مشکل عمده بهداشتی و عامل ۱۳٪ مرگ و میر در سراسر جهان می باشد که میزان بروز و شیوع آن در حال افزایش است. رایج‌ترین سرطان در زنان، سرطان پستان می‌باشد. سرطان پستان یک بیماری پیچیده و ناهمگن با فنوتیپ‌های بافت شناختی، مولکولی و بالینی متفاوت می‌باشد. سرطان پستان ۲۳ درصد از سرطان‌ها زنان را شامل می‌شود و در زنان ایرانی در مقایسه با زنان کشورهای غربی، حداقل یک دهه زودتر و در مراحل پیشرفته‌تر، بروز می کند. به طوری که میانگین سن تشخیص آن در کشورهای غربی ۶۵ سال و در ایران ۵۶ سال است. تأثیر متقابل عوامل وراثتی و محیطی منجر به تغییرات ژنتیک و اپی‌ژنتیک در سلول‌های پستان و ابتلا سرطان پستان می‌گردد. اگرچه وجود عوامل خطری مانند سن، چاقی، مصرف الکل و برخورد با استروژن می‌تواند در ایجاد آن نقش داشته باشد، وجود عوامل ژنتیکی و سابقه خانوادگی، قوی‌ترین عامل خطر برای این بیماری به شمار می‌آید [۱،۲]. با توجه به گسترش روزافزون سرطان، تحقیقات گسترده‌ای برای کشف راه‌های پیشگیری و درمان آن و شناسایی داروهای مؤثر در این زمینه انجام می‌شود. در سال‌های اخیر استفاده از نشانگرهای زیستی و مولکولی [۱] به دلیل حساسیت[۲] و اختصاصیت[۳] بالا اهمیت زیادی پیدا کرده است. نشانگرهای تومور [۴] از مهم‌ترین نشانگرهای مولکولی هستند که به نوعی در بروز و پیشروی سرطان دخیل بوده و به طور مستقیم توسط تومور یا توسط سلول‌های طبیعی در اثر پاسخ به حضور تومور تولید می‌شوند. اکثر تومورماکرها از جنس پروتئین هستند. با این حال اخیراً از تغییر در DNA و الگوی بیان ژنی[۵] به عنوان نشانگر تومور بهره می‌برند. سرطان‌های ارثی پستان معمولا به دلیل جهش در دودمان سلولی زایا[۶] در ژن‌های با خطر بالا رخ می‌دهد و با الگوی اتوزومی غالب[۷] به ارث می‌رسد. بنابراین وجود یک نسخه از ژن معیوب، برای مستعد شدن به سرطان کافی است، با این حال از دست دادن آلل[۸] سالم برای ایجاد تومور لازم است. حدود نیمی از سرطان‌های خانوادگی در اثر جهش‌های دودمان زایشی در ژن‌های سرکوبگر تومور[۹] رخ می‌دهد که اغلب آن‌ها در حفظ درستی و تمامیت ژنوم نقش دارند. این ژن‌ها شامل BRCA1، BRCA2

[۱] Molecular Biomarkers
[۲] Sensitivity
[۳] Specificity
[۴] Tumor Markers
[۵] Gene Expression
[۶] Germline Cell
[۷] Autosomal Dominant Inheritance
[۸] Allele
[۹] Tumor Suppressor Genes (TSGs)

PTEN، RAD50، NBS1، PALB2، BRIP1 و TP53 می‌باشد. علاوه بر آن ژن‌های ترمیم جفت باز ناجور[۱۰]مانند MLH و MSH2 و ژن‌های دخیل در کنترل چرخه سلولی، متابولیسم هورمون‌های استروئیدی و مسیرهای انتقال پیام سلولی مانند LSP1، MAP3K1، TNC9، FGFR2 ، FGFR2، TGFβ1، CASP8 نیز نقش مهمی در ایجاد سرطان پستان دارند. به علاوه پژوهش‌ها نشان داده‌اند که جهش در ژن‌های CHEK2، ATM و BRIP1 می‌تواند خطر ابتلا به سرطان پستان را تا ۸۰ درصد افزایش دهد. جهش در ژن CHEK2 نیز عامل بخش عمده‌ای از سرطان‌های خانوادگی می‌باشد. لذا مطالعه کمی[۱۱]این ژن‌ها می‌تواند به عنوان نشانگر احتمالی در پیش‌آگهی، غربالگری و پایش درمان به عنوان روشی غیر تهاجمی در تشخیص زود هنگام سرطان پستان کاربرد داشته باشد [۲]. علاوه بر این، برخی از سرطان‌های پستان، جابجایی‌های خاصی را نشان می‌دهند که می‌تواند در تشخیص آن مورد استفاده قرار گیرد، مانند سرطان ترشحی پستان که با جابجایی متعادل مواد ژنتیکی بین کروموزوم‌های ۱۲ و ۱۵ مشخص می‌شود و ژن جدیدی ایجاد می شود که در آن منطقه ETV6 '۵ به منطقه NTRK3 '۳ متصل شده و ژن فیوژن ETV6-NTRK3[۱۲]تولید می‌شود. سرطان موکواپیدرموئید[۱۳]که یک نوع نادر از سرطان پستان متاپلاستیک است با جابجایی بین کروموزوم ۱۱ و ۱۹ مشخص می شود و ایجاد یک محصول جدید فیوژن بین ژن MECT1 و خانواده ژن MAML2 کرده و ژن فیوژن MECT1-MAML2 [۱۴] ترجمه می شود. کارسینوما کیستیک آدنوئید[۱۵]و همچنین سیلندروما[۱۶] جابجایی خاصی را بین کروموزوم ۶ و ۹ نشان می‌دهد که در نتیجه آن ژن فیوژن MYB-NFIB [۱۷]ایجاد می‌شود [۳].

غربالگری، تشخیص زودهنگام و پیش آگهی از استعداد ابتلا به سرطان، در پاسخ‌دهی به درمان و انتخاب روش درمان بسیار حائز اهمیت است. اگرچه سیستم‌های سنتی کلینیکوپاتولوژی و تعدادی از نشانگرهای مولکولی برای این منظور به خوبی تثبیت شده و معتبر هستند، اما آن‌ها برای بازتاب تنوع بیولوژیکی و بالینی سرطان کافی نیستند. پیشرفت در تکنیک‌های مولکولی با توان بالا و بیوانفورماتیک به درک بهتر زیست‌شناسی سرطان و توسعه روش‌های مولکولی پیش آگهی دهنده و پیش بینی کننده جدید، کمک کرده است. علیرغم کار عظیمی که برای توسعه سنجش‌های پیش بینی کننده و پیش بینی مولکولی سرطان انجام شده است، آزمایش‌های مولکولی هنوز در حال تحول است. درک ویژگی‌های مولکولی سرطان، اطلاعات تشخیصی و پیش آگهی را فراهم می‌کند که می‌تواند انتخاب و توسعه درمان مناسب را تسهیل کند. در این مطالعه، ما به معرفی ژن‌های دخیل در ابتلا به سرطان‌های ارثی زنان و سهم اصلی‌ترین تکنیک‌های مولکولی تشخیص آن در مقایسه با روش‌های سنتی می‌پردازیم [۳].

طبقه بندی سرطان پستان

پارامترهای تشخیص مورفولوژیکی سرطان پستان شامل اندازه و درجه تومور و وضعیت مثبت یا منفی بودن نشانگرهای ایمونوهیستوشیمی[۱۸]نظیر گیرنده‌های استروژن[۱۹]، گیرنده‌های پروژسترون[۲۰] HER2 [۲۱]و نشانگر Ki68 می‌باشد. از این دیدگاه، انواع تومورهای پستان به پنج دسته اصلی با علائم بالینی متمایز تقسیم می‌شوند که عبارتند از: Luminal A، Luminal B، Basal-Like، Normal-Like، HER2 Over-expression. گروه‌هایLuminal نشانگرهای متمایز HER2، PR و ER را نشان می‌دهند، ولی در گروه Basal-Like هر سه منفی هستند[۳، ۴].

طبقه بندی مولکولی سرطان پستان مبتنی بر پروفایل بیان ژن، پروتئومیکس، تغییر تعداد کپی DNA، تغییرات کروموزومی، وضعیت جهش، متیلاسیون و میکرو RNAها، سال‌هاست که در حال گسترش می‌باشد و توسط کنسرسیوم بین‌المللی تاکسونومی مولکولی سرطان پستان[۲۲] به ده زیرگروه[۲۳]طبقه بندی شده است. این ده زیرگروه، نشان دهنده اختلاف تعداد کپی‌ها[۲۴]بوده و از همه مهم‌تر با الگوهای متمایز بقا و پاسخ به شیمی‌درمانی مرتبط هستند. زیر گروه‌های ۳، ۴، ۷ و ۸ بهترین پیش آگهی را دارند، زیر گروه‌های ۱، ۶ و ۹ پیش آگهی میانی دارند و زیر گروه‌های ۲، ۵ و ۱۰ پیش آگهی ضعیفی دارند. زیرگروه ۴ ترکیبی از تومورهای ER منفی و مثبت است و با کمبود نسبی CNA ها [۲۴] و بیان ژن منعکس کننده فعالیت ایمنی شناخته می‌شود. اکثر تومورهای ER مثبت و HER2 منفی در ۸ زیرگروه (۱، ۲، ۳ ، ۴، ۶، ۷، ۸ و ۹) توزیع می‌شوند، اما دارای درجه‌های متغیر ناپایداری ژنومی و CNAهای متمایز هستند. به عنوان مثال، زیرگروه ۳ از ناپایداری ژنومی پایین و فرکانس بالای جهش PIK3CA برخوردار است، زیرگروه ۶ دارای افزایش P12 با تنظیم مثبت[۲۵]ZNF703 می‌باشد. زیرگروه ۱۰، متشکل از تومورهایی با میزان بالای جهش TP_{53} و حذف Q5، دارای پیش آگهی بسیار ضعیفی در کوتاه مدت می باشد، اما بیمارانی که بیش از ۶ سال پس از درمان، زنده ماندند، دارای نتیجه طولانی مدت، بسیار خوبی هستند. زیرگروه ۵، که با افزایش تکثیر HER2، مرتبط است، بدترین پیش آگهی را دارد. سنجش بیان ژن به منظور طبقه بندی سرطان پستان به زیرگروه‌های مختلف بسیار حائز

[۱۰] DNA Mismatch Repair (MMR) Genes
[۱۱] Quantitative Study
[۱۲] ETV6-NTRK3 Gene Fusion
[۱۳] Mucoepidermoid Carcinoma
[۱۴] MECT1-MAML2 Gene Fusion
[۱۵] Adenoid Cystic Carcinoma (ACC)
[۱۶] Cylindroma
[۱۷] MYB-NFIB Gene Fusion
[۱۸] Immunohistochemistry (IHC)
[۱۹] Estrogen Receptor (ER)
[۲۰] Progesterone Receptor (PR)
[۲۱] Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)
[۲۲] Molecular Taxonomy of Breast Cancer International Consortium (METABRIC)
[۲۳] IntClust
[۲۴] Copy Number Alterations (CNAs)
[۲۵] Upregulation

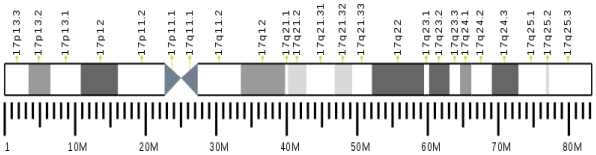
اهمیت. زیرا سرطان‌های مربوط به زیرگروه‌های مختلف پاسخ‌های متفاوتی به شیمی‌درمانی نشان داده و نتایج بالینی متفاوتی دارند [۴،۳].

ژن‌های کلیدی موثر در ایجاد سرطان پستان

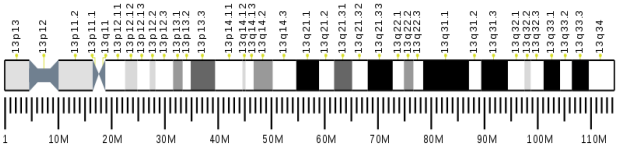
BRCA1 و BRCA2:

BRCA1 و BRCA2 مستعدترین و شناخته شده ترین ژن‌های ابتلا به سرطان پستان، متعلق به خانواده ژنی سرکوبگر تومور می‌باشند و چندین عملکرد سلولی، شامل نقش حیاتی در تعمیر DNA هومولوگ[۲۶]، تأمین ثبات و پایداری DNA و کمک به پیشگیری از رشد غیر کنترل شده سلولی دارند. جهش در BRCA1 و BRCA2 منجر به عدم ثبات ژنوم و در نهایت تغییر در ژن‌های کلیدی دیگری شامل ژن‌های سرکوبگر تومور یا انکوژن‌ها[۲۷] می‌گردد. ناقلین جهش ژن‌های BRCA1 و BRCA2، ۱۰ تا ۲۰ برابر احتمال بیشتری برای ابتلا به سرطان پستان دارند. جهش در این ژن‌ها می‌تواند از نوع جهش در سلول‌های رده زایا، جهش‌های سوماتیک و متیلاسیون پروموتر[۲۸] باشد، که در کل مناطق کد کننده و در نواحی پیرایش[۲۹] یافت می‌شوند. اکثریت این جهش‌ها، اضافه شدن‌ها و یا حذف‌های کوچکی می‌باشد که منجر به تغییر قالب، جهش‌های بی معنی یا تغییرات جایگاه پیرایش[۲۹] می‌گردد و با کدون پایان زودرس[۳۰] همراه است. الگوی توارث جهش‌های ژنی BRCA به صورت اتوزومی غالب بوده و با شانس برابری، به هر دو جنس دختر و پسر به ارث میرسد. سرطان پستان در مردان بیماری نادری است و در نتیجه، ممکن است مردان، ناقلین جهش باشند.

ژن BRCA1 نخستین ژن پرنفوذ عامل سرطان می‌باشد که جهش در آن احتمال ابتلا به سرطان پستان و تخمدان را افزایش می‌دهد. این ژن در روی کروموزوم ۱۷q۲۱،۳۱ (OMIM: 113705) به طول ۱۰ کیلو جفت باز از DNA ژنومی قرار دارد و دارای ۲۲ اگزون کد کننده و ۲ اگزون غیر کد کننده است و پروتئینی با ۱۱۰۳ اسیدآمینه را تولید می‌کند. بیش از ۵۰۰ نوع جهش متفاوت در این ژن شناسایی شده که شامل جایگزینی‌های تک نوکلئوتیدی[۳۱]، حذف و الحاق می‌باشد.

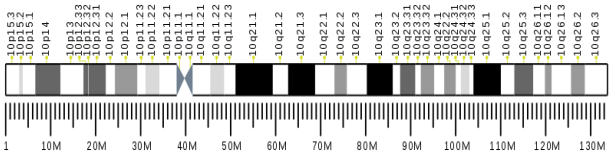


ژن BRCA2 به عنوان دومین ژن پرنفوذ است که روی کروموزوم ۱۳q۱۳،۱ (OMIM: 600185) به طول ۱۰ کیلو جفت باز از DNA ژنومی قرار دارد. این ژن دارای ۲۱ اگزون می‌باشد که یک پروتئین ۳۴۱۱ اسیدآمینه‌ای را کد می‌کند. بیش از ۳۰۰ نوع جهش در ژن BRCA2 شناسایی شده که اغلب از نوع کدون‌های پایانی[۳۲] می‌باشند [۵،۲].



PTEN

ژن PTEN[۳۳] تولید کننده تیروزین فسفاتازی است که نقش سرکوبگری تومور برای آن فرض شده است و در کنترل چرخه سلولی نقش دارد. این ژن روی کروموزوم ۱۰q۲۳،۳۱ (OMIM: 601728) به طول ۱۰۵ کیلو جفت باز از DNA ژنومی قرار دارد و دارای ۹ اگزون می‌باشد. جهش ژن PTEN در سلول‌های رده زایا و نیز جهش‌های سوماتیک، در سرطان پستان گزارش شده است. یکی از پلی‌مورفیسم‌های رایج این ژن IVS4 است که درج ۵ نوکلئوتید ACTAA در ۱۰۹ جفت باز، پایین‌تر از اگزون ۴ واقع در اینترون ۴، با تشخیص زودرس سرطان پستان همراه بوده است [۶].

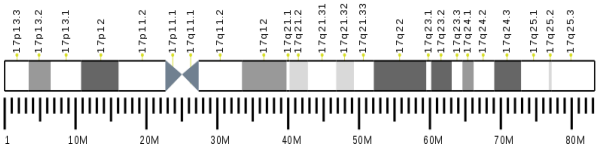


HER2

HER2 (OMIM: 164870) یکی از ۴ عضو خانواده تیروزین‌کیناز غشایی HER است، که توسط ژن ERBB2 کدگذاری می‌شود. این پروتوانکوژن[۳۴] روی کروموزوم ۱۷q۲۱ قرار گرفته و یک پروتئین ۱۸۵کیلودالتونی درون غشایی که در انتقال سیگنال نقش دارد را ،کد میکند. پروتئین HER2 نقش کلیدی در تغییر به سمت بدخیمی[۳۵] دارد. مطالعات نشان داده است که سلول‌های بدخیم که از نظر HER2/neu مثبت هستند، نسبت به رادیوتراپی حساس‌ترند. روش‌های مختلفی جهت اندازه گیری HER2 در مرحله پروتئین، DNA و RNA وجود دارد که شامل اندازه‌گیری

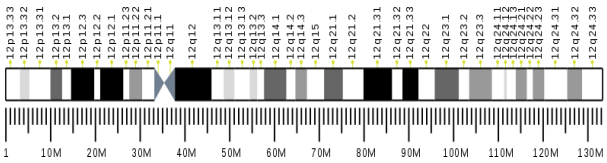
[۲۶] Homologous DNA Repair
[۲۷] Oncogene
[۲۸] Promoter Methylation
[۲۹] Splicing
[۳۰] Premature Stop Codon
[۳۱] Single-Nucleotide Polymorphism (SNP)
[۳۲] Stop Codon
[۳۳] Phosphatase And Tensin Homolog
[۳۴] Proto-oncogene
[۳۵] Malignant Transformation

ایمونوهیستوشیمی گیرنده HER2، استفاده از یافتن مضاعف شدگی ژن‌ها با استفاده از روش‌های FISH یا PCR می‌باشد [۷].



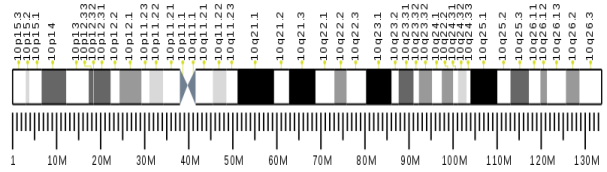
HER3

HER3 یکی از پروتئین‌های متصل به غشا متعلق به خانواده HER می‌باشد، که توسط ژن ERBB3 کد گذاری می‌شود و تنها پس از هترودایمر شدن با دیگر اعضای خانواده می‌تواند فسفریله و فعال شود. ژن ERBB3 انسان بر روی کروموزوم ۱۲q۱۳,۲ (OMIM: 190151) به طول ۲۳۶۵۱ جفت باز از DNA ژنومی واقع شده است و به پروتئین ۱۰۵۰ اسیدآمینه‌ای گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی[۳۶] یکی از انکوژن‌های افزایش یافته در سرطان پستان، ترجمه می شود [۸].



Ki-67

پروتئین دیگری که نقش مهمی در پاتوژنز سرطان پستان دارد. این پروتئین به عنوان یک پروتئین هسته‌ای شناخته می‌شود که با تکثیر سلولی همراه است و آنتی ژن هسته‌ای Ki67 می‌تواند در مراحل خاصی از چرخه سلولی از جمله فازهای S، G1، G2 و M بیان شود، اما در G0 وجود ندارد. ژن کد کننده این پروتئین[۳۷] (OMIM: 176741) بر روی کروموزوم ۱۰q۲۶,۲ به طول ۲۹۹۶۵ جفت باز از DNA ژنومی واقع شده است و دارای ۱۵ اگزون و ۱۴ اینترون می‌باشد [۹].



long non-coding RNAs (lncRNAs)

شمار زیادی از مطالعات همراهی گسترده ژنومی[۳۸]جایگاه‌های خطر مرتبط با سرطان را در خارج از نواحی کدکننده پروتئین شناسایی کرده‌اند. بسیاری از lncRNA ها مانند ARIL، HOTAIR به شیوه محدود به بافت و ویژه یک سرطان بیان می‌شوند و میتوان از آن‌ها به‌عنوان نشانگرهای پیش‌آگهی مفید استفاده کرد. یکی از مزایای اصلی lncRNA ها، پایداری بالا و حضور آن‌ها در مایعات بدن است، به ویژه زمانی که در ذرات ریزی مانند اگزوزوم‌ها و اجسام آپوپتوزی[۳۹] قرارگرفته‌اند، بنابراین با نمونه‌گیری کوچکی از خون، ادرار و یا بزاق و در ادامه با بهره‌گیری از روش Real time-PCR می‌توان مقادیر آن‌ها را اندازه‌گیری کرد [۱۰]. به علاوه اکثر lncRNA ها دارای نقش تعیین کننده در ایجاد فنوتیپ سرطانی، مانند تکثیر، تهاجم و بقا می‌باشند. این امر پیشنهاد می‌کند که تغییر در سطوح بیان این lncRNA ها، نه تنها یک علامت ثانویه از سرطان است، بلکه می‌تواند به طور مستقیم در آغاز و پیشرفت سرطان دخیل باشد ازجمله این lncRNA می‌توان به ژن CCAT2 اشاره کرد که به میزان بالایی در سلول‌ها و بافت‌های سرطانی یافت می‌شود. این ژن در انواعی از بافت‌ها و رده‌های سلولی سرطانی ازجمله معده، روده، کبد و سلول‌های کارسینومای تهاجمی مجرایی[۴۰] رده سلولی سرطانی پستان بیان می‌گردد. اما در سلول‌های اپتلیال نرمال پستان بیان کمتری دارد. نتایج حاصل از ارزیابی ژن CCAT2 به عنوان نشانگر مولکولی در تومورهای پستان نشان داده است که با احتمال زیاد CCAT2 یک نشانگر تکثیری است، یعنی هر زمان رشد سلول زیاد باشد بیان این ژن افزایش می‌یابد و زمانی که بیان آن مهار شود باعث کاهش تکثیر سلولی و تمایز سلول‌های پیش ساز و سرطانی می‌شود. بیان این ژن در بافت توموری سرطان پستان بیشتر از حاشیه تومور است و همگام با پیشرفت تومور به سوی مراحل بالاتر بیان ژن CCAT2 نیز افزایش می‌یابد. بنابراین می‌توان گفت که این ژن با احتمال زیاد می‌تواند به عنوان یک نشانگر مناسب برای تکثیر سلول‌ها و پیشرفت تومور به سمت بدخیمی باشد. این نتایج استفاده از این ژن را به عنوان نشانگر تشخیصی در تفکیک و شناسایی بافت‌های توموری از غیر توموری مؤثر می‌داند [۱۰،۱۱].

MicroRNA (miRNA)

miRNA ها و اگزوزوم‌ها به عنوان RNA های غیر کد کننده کوچک شناخته می‌شوند که در مرحله تنظیم پس از رونویسی[۴۱]در تنظیم ژن‌های مختلف هدف دخیل هستند. این مولکول‌ها به عنوان تنظیم کننده اپی‌ژنتیک عمل می‌کنند و در فرآیندهای مختلف بیولوژیکی از جمله توسعه، آنژیوژنز، رشد و تمایز نقش اساسی دارند. miRNA ها از طریق هدف قرار دادن انواع مسیرهای سلولی و مولکولی می‌توانند در پاتوژنز

[۳۶] Epidermal Growth Factor Receptor
[۳۷] MKI67
[۳۸] Genome-Wide Association Studies (GWAS)
[۳۹] Apoptotic Bodies
[۴۰] Invasive ductal carcinoma (IDC)
[۴۱] Post-transcriptional Gene Regulation

سرطان پستان نقش داشته باشند و می‌تواند با بدخیمی تومور، پاسخ به درمان در سرطان پستان همراه باشند [۱۲]. یکی از جنبه‌های مهم سرطان پستان، شناسایی زیرگروه ذاتی تومور اولیه است. نشان داده شده است که برای هر زیرگروه ذاتی تومورهای پستان باید از رژیم درمانی خاص استفاده شود. هر زیرگروه ذاتی سرطان پستان دارای پروفایل‌های مختلف بیان miRNA است. از اینرو، به نظر می‌رسد که می‌توان از ارزیابی پروفایل‌های بیان miRNA به عنوان کاندیدای مؤثر برای تشخیص و پایش بیماران مبتلا به سرطان پستان استفاده کرد. انواع miRNA های مختلف از جمله Let-7، miR-34c، miR-200c، miR-183، miR16 و miR-203 می‌توانند در مراحل مختلف سرطان پستان، از طریق تاثیرگذاری بر چندین هدف سلولی و مولکولی عمل کنند و به عنوان نشانگرهای زیستی تشخیصی برای سرطان پستان بکار روند [۱۲, ۱۳].

مکانیسم‌های اپی‌ژنتیکی

امروزه مکانیسم‌های اپی‌ژنتیکی به عنوان یک فاکتور مشخص در توسعه سرطان پستان شناخته می‌شوند. اپی‌ژنتیک به معنای تغییر در بیان ژن بدون تغییر در سکانس ژن میباشد. افزایش متیلاسیون در جزایر CpG[۴۲] یکی از مکانیسم‌های مهم در خاموش شدن ژن در سلول‌های زایا و همچنین ژن‌های اختصاصی بافت می‌باشد. در بسیاری از سرطان‌ها، ژن‌های مختلفی دچار این CIHM [۴۲] می‌گردند. مطالعات، نشان دهنده این موضوع می‌باشد که در سرطان‌های زیادی از جمله سرطان پستان و معده، ژنوم فاکتورهای p16/INK4a، CDH1-، DAP Kinase p14/ARF با افزایش متیلاسیون همراه بوده، که این فاکتورها در تنظیم منفی سیکل سلولی از طریق تاثیر بر مسیر فاکتورهای رتینوبلاستوما و فاکتور P_{53} دخالت دارند[۱۴].

روش‌های متداول تشخیص سرطان پستان

از جنبه‌های مهم درمان سرطان پستان، تشخیص زودرس آن می‌باشد. در حال حاضر استفاده از تکنیک‌های تصویربرداری مانند ماموگرافی، MRI، PET، CT و SPECT یکی از رویکردهای اصلی برای تشخیص و ارزیابی پاسخ به درمان در بیماران مبتلا به سرطان پستان است. ماموگرافی به عنوان تکنیک استاندارد طلایی برای تشخیص بیماران مبتلا به سرطان پستان شناخته شده است که با مزایای مختلفی از جمله حساسیت[۲] و اختصاصیت[۳] بالا، ارزان و قابل تحمل بودن برای بیمار همراه است. با این حال، وجود معایبی مانند درد و اضطراب، سیگنال کاذب و خطرات پرتویی استفاده از آن را محدود کرده است. از این رو، به نظر می‌رسد استفاده از تکنیک‌های جدید با خصوصیات بهتر مورد نیاز است [۱۳, ۱۵]. سونوگرافی یک تکنیک تصویربرداری مهم است که علاوه بر ماموگرافی، برای مدیریت و تشخیص آسیب‌شناسی پستان ضروری است. عدم استفاده از اشعه یونیزه کننده در سونوگرافی و حساسیت بالا، آن را به عنوان ابزار تشخیصی قدرتمند برای تومورهای پستان در زنان جوان و زنان باردار و شیرده تبدیل کرده است [۱۳,۱۶]. MRI به عنوان دیگر ابزار مهم تشخیصی سرطان پستان می‌باشد. این روش می‌تواند برای جنبه‌های مختلف درمان سرطان پستان از جمله نظارت بر پاسخ به درمان، نظارت بر بیماران در معرض خطر، ارزیابی متاستاز و بررسی عود تومور مورد استفاده قرار گیرد. داده‌های ارائه شده توسط MRI می‌تواند اقدامات مختلفی مانند تخلیه پستان، مرحله بندی سرطان پستان، ارزیابی میکروسکوپی، ضایعات پیش بدخیم و تومور باقیمانده در بیماران تحت عمل جراحی را به پزشکان پیشنهاد دهد. این خصوصیات منجر به معرفی MRI به عنوان یک روش تشخیصی مناسب برای بیماران مبتلا به سرطان پستان شده است [۱۳]. تکنیک‌های ذکر شده از جمله ماموگرافی، سونوگرافی و MRI می‌توانند به عنوان ابزاری مؤثر برای تشخیص و پایش بیماران مبتلا به سرطان پستان استفاده شود [۱۷]. با این حال، این تکنیک‌ها با محدودیت‌های مختلفی از جمله حساسیت پایین همراه هستند. از اینرو استفاده از مواد خارجی به نام عوامل کنتراست (مواد حاجب) که قادر به بهبود حساسیت در مناطق مورد نظر هستند، می‌تواند کیفیت فرآیندهای مولکولی در سطح سلولی و مولکولی منطقه مورد ارزیابی را ارتقا بخشد [۱۳, ۱۶]. PET و SPECT[۴۳] روش‌های تصویربرداری دیگری هستند که می‌توانند برای تشخیص بیماران مبتلا به سرطان پستان استفاده شوند. تکنیک PET از ایزوتوپ‌های رادیواکتیو استفاده می‌کند که پوزیترون ساطع می‌کنند، در حالی که در تکنیک SPECT از ایزوتوپ‌هایی که فوتون گاما منتشر می‌کنند استفاده می‌شود. یافته‌ها نشان می‌دهد که SPECT و PET می‌توانند برای تشخیص بیماران مبتلا به سرطان پستان با متاستاز استخوانی استفاده شوند [۱۳]. استفاده از تکنیک‌های تصویربرداری با محدودیت‌های مختلفی از جمله گران بودن، حساسیت و اختصاصیت پایین همراه است [۱۶]. از اینرو، معرفی نشانگرهای زیستی جدید که می‌توانند بر محدودیت‌های مربوط به تکنیک‌های تصویربرداری غلبه کنند، ضروری است. استفاده از نشانگرهای تومور به عنوان یکی از مهم‌ترین جنبه‌های تشخیص و پایش بیماران مبتلا به سرطان پستان شناخته می‌شود. انواع مختلف نشانگرهای زیستی بیوشیمیایی از جمله پروتئین‌ها (مانند Her2، ER و Ki67)، mRNA ها (مانند ERα، ERβ و ERRγ)، آنزیم‌ها (مانند CEA و TSGF) و میکروآنتی‌ژن ها (مانند miR-21، miR-10b، miR-155 و miR-145) و بیان ژن‌ها می‌توانند به عنوان نشانگرهای تشخیصی در تشخیص و نظارت بر بیماران مبتلا به سرطان پستان مورد استفاده قرار گیرند [۱۳, ۱۶].

تکنیک‌های جدید اندازه‌گیری نشانگرهای تومور

روش رایج برای اندازه‌گیری مارکرهای سرمی، تکنیک الایزا[۴] است و برای مارکرهای بافتی، تکنیک ایمونوهیستوشیمی[۱۸] می‌باشد. این دو تکنیک قادر به ردیابی تعداد کمی مارکر به طور همزمان هستند [۱۷]. در حال حاضر متداول‌ترین تکنیک در تشخیص سرطان پستان، ایمونوهیستوشیمی است که اغلب با استفاده از پانلی از نشانگرهای زیستی استفاده می‌شود. ایمونوهیستوشیمی در تشخیص ضایعات سلول‌های دوکی

[۴۲] CpG Island Hypermethylation (CIHM)
[۴۳] Positron Emission Tomography (PET)
[۴۴] Single-Photon Emission Computed Tomography (SPECT)
[۴۵] Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)

شکل[۴۶]؛ شناسایی سلول‌های میواپیتلیال، تمایز بین فنوتیپ داکتال و لوبولار و بین پروسه تکثیر اپیتلیال هایپرپلاستیک و کلونال نئوپلاستیک و تکثیر اپیتلیال و طبقه‌بندی ضایعات پاپیلری نقش مهمی دارد. ایمونوهیستوشیمی همچنین در تشخیص متاستازهای سرطان پستان و متاستاز به بافت‌های خارج از بدن مفید است [۴]. علاوه بر ایمونوهیستوشیمی از معمول‌ترین روش‌های بررسی بیان ژن می‌توان به تکنیک دورگه سازی درجای فلئورسنت[۴۷]و هیبریدیزاسیون درجا کروموژنی[۴۸] اشاره نمود. تکنیک ایمونوهیستوشیمی علیرغم سادگی و سهولت، دقت پایینی دارد و نتایج مثبت کاذب زیادی ارائه می‌دهد و تست FISH نیز علیرغم دقت بسیار بالا، نیاز به صرف هزینه‌های بسیار، وقت گیر و بسیار گران است. از عمده‌ترین محدودیت‌های این فنون قدرت تفکیک آن می‌باشد که بسیاری از تغییرات ریز ژنومی قابل شناسایی نیست و عامل محدود کننده بعدی عدم توانایی بررسی همزمان تمام ژنوم می‌باشد. علاوه بر این اسلایدهای آن در دراز مدت قابل نگهداری نبوده و بنابراین در بسیاری از آزمایشگاه‌ها انجام پذیر نمی‌باشد [۱۸، ۱۹].

با توجه به توانایی روش دو رگه‌سازی ژنومی مقایسه‌ای[۴۹]در بررسی همزمان همه کروموزوم‌ها و عدم نیاز به سلول تقسیم شونده، این روش به یکی از رایج‌ترین روش‌های بررسی ژنوم تبدیل شده است. از CGH می‌توان برای شناسایی نواحی کروموزومی که دچار حذف یا اضافه‌شدگی شده‌اند، استفاده کرد. روش CGH توانسته است پیشرفت‌های چشمگیری را در زمینه ژنتیک سرطان، پیش‌آگهی، درمان، متاستاز و نیز سبب شناسی ناهنجاری‌هایی با دلیل به ظاهر نامعلوم حاصل کند. با این حال CGH دارای محدودیت‌های عمده‌ای است و قادر به شناسایی موزاییسم، جابجایی‌های کروموزومی متعادل، همچنین واژگونی‌ها و تغییرات پلوییدی کل ژنوم نیست. توالی‌های تکرار کوتاه DNA که در افراد متفاوت تنوع بالایی نشان می‌دهند، در بررسی‌های CGH اختلال ایجاد می‌کنند. محدودیت عمده دیگر CGH قدرت تفکیک آن است. تغییرات کروموزومی کوچکتر از ۵ تا ۱۰ مگا باز توسط CGH قابل شناسایی نیستند. روش FISH برای شناسایی تغییرات کوچک‌تر قابل استفاده است [۲۰، ۲۱].

دو تکنیک جدید میکروواری بیان ژن[۵۰] پروتئومیکس[۵۱] این توانایی را دارند که به طور همزمان صدها و یا هزاران مارکر را ردیابی کنند. استفاده از میکروواری به شناسایی تومورهای با منشا اولیه نامعلوم که از لحاظ مورفولوژیکی شبیه هم هستند، کمک می‌کند و اطلاعات قوی و پیشگویانه‌ای را فراهم میسازد، همچنین قادر است پاسخ و یا مقاومت تومورها را به درمان‌های اختصاصی ارزیابی کند. در حالی که این روش قادر به اندازه‌گیری چندین هزار ژن در سطح RNA می‌باشد، روش پروتئومیکس، مارکرها را در سطح پروتئین اندازه می‌گیرد. تکنیک‌های پروتئومیک زیادی در حال حاضر وجود دارد که شامل ژل الکتروفورزیز، میکروواری بافتی[۵۲]میکروواری آنتی بادی[۵۳] طیف سنجی جرمی[۵۴]می‌باشد. تکنیک اخیر قادر است انواع مختلف سرطان را با اختصاصیت و حساسیت قابل توجه‌ای نسبت به مارکرهای موجود ردیابی کند. مسئله‌ای که در رابطه با کاربردی شدن این تکنیک‌ها وجود دارد این است که بر روی این تکنیک ها باید ابتدا استانداردسازی و ساده‌سازی انجام گیرد و تا حد امکان هزینه این تکنیک‌ها کاهش یابد تا بتواند به راحتی در مراکز آزمایشگاهی در دسترس و قابل استفاده باشد [۱۷] . فناوری ریزآرایه[۵۵]ابزاری بسیار قدرتمند جهت مطالعه بیان تحلیل رفتار هزاران ژن بصورت همزمان و شناسایی هزاران فعل و انفعال پروتئینی میباشد. بازده این روش بسیار بالا بوده و در مدت زمان کوتاهی قادر به تحلیل میزان قابل توجهی از اطلاعات می‌باشد. فناوری ریزآرایه دارای حساسیت بالا بوده و تصاویر حاصل از این روش نقش مهمی در کشف و درمان بیماری‌ها دارند [۲۲].

تکنیک‌های مولکولی از جمله واکنش زنجیره‌ای پلیمراز رونویسی معکوس[۵۶]در مقایسه با تکنیک‌های میکروسکوپی سریعتر، دقیق‌تر، ارزان‌تر و آسان‌تر هستند. به نظر می‌رسد معرفی توالی یابی نسل بعدی[۵۷]مسیرهای جدیدی را برای رمزگشایی پیچیدگی مولکولی سرطان پستان، طبقه بندی مولکولی و شناسایی اهداف درمانی جدید باز کرده است [۴]. امروزه فنون ژنتیک مولکولی برای یافتن جهش‌های BRCA1، BRCA2 و HER3 به نحو گسترده‌ای استفاده می‌شوند. آنالیز جهش‌های موجود در توالی این ژن‌ها توسط واکنش زنجیره‌ای پلیمراز و توالی‌یابی مستقیم توانسته صدها جهش نقطه‌ای، حذف و اضافه شدن نوکلئوتیدها را در این ژن‌ها شناسایی کند. روش تکثیر پروب وابسته به الحاق چندتایی[۵۸] روش PCR کمی از قطعات فلورسانت کوتاه[۵۹]نیز برای شناسایی توالی ژنی توسعه یافتند [۲۳].

روش MLPA نوعی PCR چندتایی با کارایی بالا، برای مشخص کردن تعداد نسخه‌های ۴۰ تا ۵۰ توالی DNA ژنومی در یک واکنش می‌باشد. قطعه‌های تکثیری حاصل از MLPA بین ۱۰۰ تا ۵۰۰ نوکلوتید، طول دارند که قابل جداسازی و کمی‌سازی به وسیله الکتروفورز مویین هستند. از مهم‌ترین مزایای MLPA سادگی نسبی، هزینه کم، سرعت انجام، سهولت برای انجام چندتایی به منظور دستیابی به نتایج مطمئن‌تر، دقت بالا در تخمین تعداد نسخه‌ها و توانایی ترکیب آنالیز تعداد نسخه‌ها با دیگر

[۴۶] Spindle-Shaped Cells
[۴۷] Fluorescence In-Situ Hybridization (FISH)
[۴۸] Chromogenic In-Situ Hybridization (CISH)
[۴۹] Comparative Genomic Hybridization (CGH)
[۵۰] Microarray-Based Gene Expression
[۵۱] Proteomics
[۵۲] Tissue Microarray
[۵۳] Antibody Microarray
[۵۴] Mass Spectrometry
[۵۵] Microarray
[۵۶] Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (RT-PCR)
[۵۷] Next-Generation Sequencing (NGS)
[۵۸] Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification (MLPA)
[۵۹] quantitative Polymerase Chain Reaction (qPCR)

روش‌ها می‌باشد. در مقایسه با PCR چندتایی استاندارد، تنها یک جفت پرایمر PCR در MLPA PCR استفاده می‌شود که آن را به سیستم قوی‌تری تبدیل کرده است. این روش حساس بوده و تنها به ۲۰ ng/ml از DNA ژنومی نیاز دارد. یکی از مهم‌ترین تغییرات مولکولی در سرطان پستان مضاعف شدگی HER2 می‌باشد که در ۲۰-۳۰ درصد موارد رخ می‌دهد و تشخیص آن در تعیین پاسخ به درمان هورمونی و یا بعضی انواع شیمی‌درمانی اهمیت دارد. این تکنیک می‌تواند محدوده وسیعی از تغییرات ژنومیک اعم از انواع جهش‌های نقطه‌ای منفرد تا حذف و اضافه‌های بزرگ کروموزومی را تشخیص دهد [۲۴,۲۵].

علاوه بر بررسی ژن‌های خاص که در بالا ذکر شد می توان از پنل‌های ژنی که همزمان بیان چندین ژن مختلف مرتبط با بدخیمی را بررسی می‌کنند استفاده کرد. از این پنل‌ها می‌توان در آزمایشات پیش‌آگهی چندژنی به عنوان ابزار مفیدی در تعیین خطر عود بیماری و تصمیم‌گیری در مورد انتخاب روش‌های درمانی استفاده کرد. برخی از این پنل‌ها عبارتاند از:

Oncotype Dx، یک روش رونویسی معکوس (RT-PCR) است که بیان نسبی ۲۱ ژن از جمله ۱۶ ژن مرتبط با سرطان و پنج ژن مرجع را اندازه‌گیری می کند و نمره عود[۶۰]ژا از صفر تا۱۰۰ محاسبه می‌کند و بیماران را در رده‌های پایین (RS کمتر از ۱۸)، متوسط (RS بین ۱۸ تا ۳۰)، و پرخطر (RS مساوی یا بیشتر از ۳۱)، طبقه بندی کرده و خطر عود بیماری در ۱۰ سال و مزیت شیمی‌درمانی در بیماران ER مثبت، HER2 منفی، ابتلا به سرطان گره‌ای پستان، تحت درمان با تاموکسیفن را تعیین می‌کند [۲۶].

MammaPrint، یک روش پیش‌آگهی مبتنی بر ریزآرایه بر اساس DNA برای بیماران جوان‌تر از ۶۱ سال است که دارای سرطان پستان با گره منفی مرحله اول یا دوم مثبت، هستند. این روش مستلزم ارزیابی بیان ۷۰ ژن است و بیماران را در رده های کم‌خطر و پرخطر طبقه بندی می‌کند، و استفاده از آن توسط Prospective Randomized Phase III MINDACT Trial مورد تأیید قرار گرفته است [۲۶].

Prosigna، یک روش مبتنی بر RT-PCR با استفاده از فناوری NanoString است، که بیان ۵۰ ژن از طبقه بندی مولکولی PAM50 و ۵ ژن کنترل را اندازه‌گیری کرده و با محاسبه خطر عود[۶۱](ROR)، بیماران را در ۳ طبقه کم‌خطر، متوسط و یا پرخطر قرار می دهد. استفاده از آن برای پیش‌آگهی زنده ماندن بدون عود بیماری در زنان یائسه مبتلا به سرطان سینه ER مثبت مرحله I و II در درمان با هورمون (Adjuvant) تأیید شده است [۲۶].

EndoPredict، یک روش مبتنی بر RT-PCR است که نمره خطر را بر اساس بیان هشت ژن مرتبط با سرطان و سه ژن مرجع محاسبه می‌کند و این امکان را می‌دهد تا بیماران مبتلا به سرطان پستان ER مثبت زودرس که فقط با Adjuvant Endocrine Therapy درمان می‌شوند، برای عود ۱۰ ساله در گروه‌های کم‌خطر و پرخطر طبقه بندی شوند [۲۶].

نتیجه گیری

سرطان پستان یکی از سرطان‌های مهم در بین زنان است که به عنوان دومین سرطان شایع در سراسر جهان شناخته می‌شود. تشخیص سرطان پستان از جنبه‌های اصلی درمان آن می‌باشد. غربالگری، تشخیص زودهنگام و پیش‌آگهی از استعداد ابتلا به سرطان، در پاسخدهی به درمان و انتخاب روش درمان بسیار حائز اهمیت است. تکنیک‌های تصویربرداری از جمله ماموگرافی، MRI، SPECT، PET و CT و توسعه آن‌ها می‌تواند برای تشخیص و نظارت بر بیماران مبتلا به سرطان پستان بکار رود. با وجود این، استفاده از تکنیک‌های تصویربرداری با محدودیت‌های مختلفی از جمله گران بودن و حساسیت پائین همراه است. از این رو به نظر می‌رسد شناسایی ابزارهای جدید برای تشخیص بیماران مبتلا به سرطان پستان ضروری است. انواع رویکردها و نشانگرهای زیستی از پتانسیل استفاده به عنوان روش‌های تشخیصی برای تشخیص و پایش بیماران مبتلا به سرطان پستان برخوردار می‌باشند و درک ویژگی‌های مولکولی سرطان، اطلاعات تشخیصی و پیش‌آگهی را فراهم می‌کند که می‌تواند انتخاب و توسعه درمان مناسب را تسهیل کند. استفاده از نشانگرهای زیستی جدید مانند ارزیابی میزان بیان پروتئین‌های مختلف (ER، Ki67 ، PR و HER2) و مولکول‌های مختلف (miRNA ها و اگزوزوم‌ها) فرصت جدیدی را برای تشخیص و پایش بیماران مبتلا به سرطان پستان ایجاد کرده است. روش‌های مختلفی از جمله ELISA، IHC، FISH، CISH، CGH، Microarray، Mass Spectrometry جهت اندازه‌گیری نشانگرهای تومور بکار می‌روند. علاوه بر این، تکنیک های مولکولی از جمله واکنش زنجیرهای پلیمراز رونویسی معکوس (RT-PCR)، روش تکثیر پروب وابسته به الحاق چندتایی (MLPA) و روش PCR کمی از قطعات فلورسانت کوتاه (QPCR) که برای شناسایی توالی ژنی توسعه یافتند در مقایسه با تکنیک‌های میکروسکوپی سریع‌تر، دقیق‌تر، ارزان‌تر و آسان‌تر هستند. معرفی توالی یابی نسل بعدی (NGS) مسیرهای جدیدی را برای رمزگشایی پیچیدگی مولکولی سرطان پستان، طبقه بندی مولکولی و شناسایی اهداف درمانی جدید باز کرده است. امروزه فنون ژنتیک مولکولی، نوید بهبود تشخیص، پیش‌بینی نتیجه و کمک به انتخاب روش‌های درمانی مناسب برای بیماران خاص را داشته و برای یافتن جهش‌های خاص مانند BRCA1، BRCA2، HER3 و غیره، به نحو گسترده‌ای استفاده می‌شوند.

تشکر و قدردانی: بدینوسیله از کلیه متخصصان و پزشکانی که بیماران را به آزمایشگاه سیتوژنتیک ارجاع دادند، از پرسنل آزمایشگاه سیتوژنتیک بیمارستان صارم و خانواده های ارجاعی کمال تشکر و قدردانی را داریم.

تاییدیه اخلاقی: این طرح مورد تایید کمیته اخلاق (IEC) مرکز تحقیقات باروری و ناباروری صارم قرار گرفت

[۶۰] Recurrence Score (RS)

[۶۱] Recurrence Odds Ratio (ROR)

تعارض منافع: در این مطالعه تعارض منافع وجود نداشت.

منابع مالی: این طرح با پشتیبانی مالی مرکز تحقیقات باروری و ناباروری صارم انجام پذیرفت.

منابع

1. Manoochehri, J., A. Abdollahi, and A. Tajik, EPIDEMIOLOGICAL STUDY OF BREAST TUMORS IN IRANIAN PATIENTS. 2018.
۲. کوشیار, م.م. و نصیری, نقش ژن‌های BRCA1 و BRCA2در ابتلا به سرطان پستان. زنان، مامایی و نازایی ایران, Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility, 2016. 19.
3. Mukherjee, A., et al., Associations between genomic stratification of breast cancer and centrally reviewed tumour pathology in the METABRIC cohort. npj Breast Cancer, 2018. 4(1): p. 5.
4. Rakha, E.A. and A.R. Green, Molecular classification of breast cancer: what the pathologist needs to know. Pathology, 2017. 49(2): p. 111-119.
5. Godet, I. and D.M. Gilkes, BRCA1 and BRCA2 mutations and treatment strategies for breast cancer. Integrative cancer science and therapeutics, 2017. 4(1).
6. Smith, E.L., C.S. Kappler, and S.P. Ethier, Role of PTEN loss in basal-like 2 triple negative breast cancer, 2017, AACR.
7. Hsu, J.L. and M.-C. Hung, The role of HER2, EGFR, and other receptor tyrosine kinases in breast cancer. Cancer and Metastasis Reviews, 2016. 35(4): p. 575-588.
8. Mishra, R., et al. Role of her3 signaling pathways in er+ and her2+ breast cancers. in Cancer Research. 2019. AMER ASSOC CANCER RESEARCH 615 CHESTNUT ST, 17TH FLOOR, PHILADELPHIA, PA ….
9. Li, L.T., et al., Ki67 is a promising molecular target in the diagnosis of cancer. Molecular medicine reports, 2015. 11(3): p. 1566-1572.
10. Juan-Larrea, N., et al., The role of long non-coding RNAs in breast cancer dissemination to the brain. 2018.
۱۱. زاده, ک. و همکاران بررسی بیان ژن CCAT2 به عنوان مارکر مولکولی جدید در تومورهای پستان. Journal of Fasa University of Medical Sciences/ Majallah-i Danishgah-i Ulum-i Pizishki-i Fasa ,2018. 7(4).
12. Kurozumi, S., et al., Recent trends in microRNA research into breast cancer with particular focus on the associations between microRNAs and intrinsic subtypes. Journal of human genetics, 2017. 62(1): p. 15-24.
13. Jafari, S.H., et al., Breast cancer diagnosis: Imaging techniques and biochemical markers. Journal of cellular physiology, 2018. 233(7): p. 5200-5213.
14. Pasculli, B., R. Barbano, and P. Parrella. Epigenetics of breast cancer: Biology and clinical implication in the era of precision medicine. in Seminars in cancer biology. 2018. Elsevier.
15. Wellings, E., L. Vassiliades, and R. Abdalla, Breast cancer screening for high-risk patients of different ages and risk-which modality is most effective? Cureus, 2016. 8(12).
16. Alcantara, D., et al., Molecular imaging of breast cancer: present and future directions. Frontiers in chemistry, 2014. 2: p. 112.
۱۷. چاووشی و همکاران مارکرهای سرطانی در یک نگاه. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی ایلام, 2013. 21 :(6) p. 143-159.
18. Nguyen, H.T., et al., Breast cancer HER2 analysis by extra-short incubation microfluidics-assisted fluorescence in situ hybridization (ESIMA FISH). Microelectronic Engineering, 2018. 189: p. 33-38.
۱۹. نیارکی, ط. و همکاران بررسی ژن HER3 به روش RT-PCR در نمونه های افراد مبتلا به سرطان پستان. فصلنامه علمی-پژوهشی بیماری های پستان ایران, 2016. 9 p. :(2) 60-65.
20. Fiegler, H., et al., High resolution array-CGH analysis of single cells. Nucleic acids research, 2007. 35(3): p. e15-e15.
21. Gerami, P., et al., Fluorescence in situ hybridization (FISH) as an ancillary diagnostic tool in the diagnosis of melanoma. The American journal of surgical pathology, 2009. 33(8): p. 1146-1156.
22. Heller, M.J., DNA microarray technology: devices, systems, and applications. Annual review of biomedical engineering, 2002. 4(1): p. 129-153.
23. Schouten, J.P., et al., Relative quantification of 40 nucleic acid sequences by multiplex ligation-dependent probe amplification. Nucleic acids research, 2002. 30(12): p. e57-e57.

24. Kozlowski, P., A.J. Jasinska, and D.J. Kwiatkowski, New applications and developments in the use of multiplex ligation-dependent probe amplification. Electrophoresis, 2008. 29(23): p. 4627-4636.

۲۵. پورسیدی ,.et al ,فراوانی جهش‌های مضاعف شدگی (duplication)ژن HER2/neu در بیماران مبتلا به سرطان پستان با استفاده از روش .MLPA دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی, 2016. 7.526-519 .p :(3)

26. Pareja, F., C. Marchiò, and J.S. Reis-Filho, Molecular diagnosis in breast cancer. Diagnostic Histopathology, 2018. 24(2): p. 71-82.