مطالعه رابطه بین سن بیمار با میزان آنژیوژنز، پرولیفراسیون و آپوپتوز بافتی در سرطان پستان

الهه کیهانی:[1] مرکز تحقیقات ژنتیک-دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی

احد محمد نژاد: مرکز تحقیقات سرطان انستیتو کانسرایران- دانشگاه علوم پزشکی تهران

فرانک خدادادی: بیمارستان مهراد

فاطمه آقا خانی مقدم: مرکز تحقیقات ژنتیک-دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی

فریدون سیرتی: دپارتمان جراحی انستیتو کانسرایران- دانشگاه علوم پزشکی تهران

فرخنده بهجتی: مرکز تحقیقات ژنتیک-دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی

رضا پژومند: مرکز تحقیقات ژنتیک-دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی

چکیده

مقدمه واهداف: مطالعات مربوط به میزان بقاء در سرطان پستان نشان می‌دهد، شانس بقاء ۵ ساله در زنان مسن، بالاتراز زنان جوان بوده و قدرت تهاجمی سلول‌های سرطانی در زنان جوان مبتلا به سرطان پستان بالاتر می‌باشد.

هدف از این مطالعه، یافتن رابطه بین سن بیمار با برخی از عوامل پیش‌آگهی بافتی در سرطان پستان است

مواد و روش کار: از بلوک پارافینی ۹۰ بیمار با سابقه سرطان اولیه پستان و بدون در نظر گرفتن درجه‌بندی و مرحله‌بندی تومور، اسلایدهای *IHC* با نشانگرهای *CD34 (ارزیابی میزان آنژیوژنز بافتی)*، *Ki-67 (ارزیابی ضریب پرولیفراسیون بافتی)* و *Annexin V (ارزیابی ضریب آپوپتوز بافتی)* تهیه شد و نتایج آن در بین دو گروه از زنان زیر ۵۰ سال و بالای ۵۰ سال مقایسه گردید.

یافته‌ها: ۵۶/۶٪ از بیماران را گروه زیر ۵۰ ساله تشکیل می‌دادند. میزان آنژیوژنز در گروه زیر ۵۰ ساله بطور معنی‌داری $(P < 0.02)$ بالاتر از زنان بالای ۵۰ ساله بوده و از طرفی در زنان جوانتر، ضریب پرولیفراسیون نیز بالاتر بود. بین ضریب آپوپتوز در بین دو گروه، اختلاف آماری معنی‌داری مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که آنژیوژنز و پرولیفراسیون توموری یکی از عوامل تأثیرگذار در پیش‌آگهی سرطان پستان می‌باشند. بالا بودن آنژیوژنز توموری در افراد جوان، به توانائی مغز استخوان در تکثیر و تولید پیش‌سازهای اندوتلیالی نسبت داده شده و با بالا رفتن آنژیوژنز توموری، قدرت تکثیر سلول‌های بدخیم نیز افزایش می‌یابد. در زنان جوانتر، احتمال سرطان پستان فامیلی مطرح بوده و جهش‌های ژنی ناشی از آن بر روی ضریب آپوپتوز تأثیرگذار است. بنابراین عدم اختلاف آپوپتوز در بین این دو گروه با این فرضیه قابل توجیه است. از آنجا که در ایران سن رخداد سرطان پستان یک دهه زودتر از کشورهای غربی است، لذا پیشنهاد می‌شود در صورت تکرارپذیر بودن نتایج این مطالعه، داروهای آنتی‌آنژیوژنیک نیز به رژیم شیمی‌درمانی اضافه و کارآزمائی‌های بالینی انجام شود.

کلمات کلیدی: سرطان پستان، میزان آنژیوژنز، ضریب پرولیفراسیون، ضریب آپوپتوز.

[1] **ekeyhani1058@gmail.com**

مقدمه

سرطان پستان یکی از شایعترین سرطان‌های زنان ایرانی بوده و آمارها بیانگر افزایش تعداد میتلایان در سالیان اخیر می‌باشد. نرخ بروز آن ۲۲ در ۱۰۰۰۰۰ نفر تخمین زده شده و انتظار می‌رود در دهه آتی شتاب بیشتری بگیرد (۱). اگرچه میزان بقاء بیماران مبتلاء به سرطان پستان نسبت به گذشته بهبودی چشمگیری داشته است، اما برخی از صاحب‌نظران معتقدند که درمان‌های رایج عملا تأثیری قابل ملاحظه در افزایش میزان بقاء نداشته و علت افزایش طول عمر بیماران به تشخیص‌های زود هنگام نسبت داده شده است (۲). درچندین سال اخیر درمان‌های هدفمند سرطان بسیار مورد توجه پژوهشگران قرار گرفته است و امروزه در برخی از سرطان‌ها به پروتکل‌های رایج درمانی افزوده شده است. توسعه و پیشرفت درمان‌های هدفمند، مرهون کشف مسیرهای بیولوژی و مولکولی سلول‌های توموری بوده و خوشبختانه در سرطان پستان بسیاری از این مسیرها تبیین شده است (۳). چهار دهه از نظریه معروف *Folkman* مبنی بر نقش آنژیوژنز در گسترش تومورها و راهکارهای مقابله با آن گذشته و شناخت مسیرهای مولکولی آنژیوژنز و روش‌های مهار به یکی از زمینه مهم پژوهش در سرطان‌ها تبدیل شده در در حال حاضر آنتی‌بادی مونوکلونال *Bevacizumab (Avastin®)* در دسترس می‌باشد و یک متاآنالیز قوی نشان می-دهد درمان با این دارو به نفع بیماران سرطان پستان متاستاتیک است (۴). در ایران بدلایلی همچون بالا بودن هزینه – اثربخشی این دارو، مصرف آن با محدودیت‌هایی همراه بوده و شاید اولویت‌بندی بیماران برای دریافت دارو بر حسب شرایط اقتصادی و سیستم سلامت جامعه ایران، گزینه‌ای منطقی باشد.

مطالعات متعدد در ایران نشان می‌دهد سن ابتلاء به سرطان پستان پائین‌تر از جوامع غربی بوده و از طرفی بعلت عدم وجود سیستم‌های غربالگری مناسب، تومورهای پستانی در مراحل پیشرفته تشخیص داده می‌شوند (۶ و ۵).

امروزه ارزیابی آنژیوژنز بافتی توسط تکنیک *Microvesseles density(MVD)* انجام می‌گیرد. در این متد، بافت توموری توسط رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی *(IHC)* و با یکی از آنتی‌بادی‌های فون-ویلبراند فاکتور *(vWF)*، *CD31* و

CD34 مجاورت گردیده و در زیر میکروسکوپ نوری، سلول‌های اندوتلیال رنگ گرفته شـمرده مـی‌شـوند. از طرفـی ارزیـابی تزاید سلولی (پرولیفراسیون) در زیر میکروسکوپ که بوسیله مارکر *Ki-67* انجام می‌گیرد، ~~یک~~ روش نسبتا مطمئنی محسوب می‌شود. برای ارزیابی آپوپتوز بافتی نیز مارکرهای مختلفی مانند *Tunel*، *Annexin*، انواع *Caspase* معرفی شده است کـه هر یک از این مارکرها دارای محاسن و معایبی می‌باشند. *Annexin V* یک نشانگر سطحی (غشائی) سلولی در مراحل آغازین آپوپتوز بوده و بروز آن در غشاء سلولی، نشانگر آزاد شدن *phosphatidylserine* می‌باشد. بروز این پروتئین باعث تسـهیل در شناسایی این سلول‌ها توسط سلول‌های ایمنی فاگوسیتوز کننده می‌شود.

هدف از این مطالعه یافتن رابطه بین سن بیماران با برخی از عوامل پیش‌آگهی بافتی در سرطان پستان بوده و به این سـوألات پاسخ داده شد که چه ارتباطی بین سن بیماران با میزان آنژیوژنز توموری، ضـریب پرولیفراسـیون تومـوری و ضـریب آپوپتـوز توموری وجود دارد.

روش بررسی

این مطالعه از نوع مشاهده‌ای – مقطعی می‌باشد. قبل از نمونه‌گیری از بیماران، رضایت‌نامه کتبی آگاهانه أخذ شد. نمونـه‌هـای تومورهای پستانی از اتاق جراحی بیمارستان خصوصی مهراد تهران جمع‌آوری و در داخـل محلـول فرمـالین – بـافر ۱۰٪، بـه آزمایشگاه پاتولوژی مرکز تحقیقات ژنتیک دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی منتقل شدند. دیگر اطلاعات فردی و بالینی نیز از پرونده بیماران استخراج شد. در حالت دو سو – کور، نمونه‌ها کد دهی شده و پس از طی مراحل پروسسینگ بافتی، بلـوک-های پارافینی تهیه شدند. در مرحله بعدی از بلوک‌های پارافینی مقاطعی برش داده و اسلایدهای *H&E* تهیه شـد. اسـلایدها توسط پاتولوژیست در زیر میکروسکوپ نوری مطالعه و صرفا تومورهایی وارد مطالعه شدند کـه از نظـر بافـت‌شناسـی داکتـال کارسینومای تهاجمی *(IDC)* و لوبولار کارسینومای تهاجمی *(ILC)* بودند. در مرحله بعدی از بلوک‌های پارافینی که تهاجمی بودن آنها به اثبات رسیده بود، توسط میکروتوم برش‌هایی به ضـخامت ۴ میکـرون تهیـه شـد. مقـاطع بـرش یافتـه بـه روش ایمونوهیستوشیمی و با آنتی‌بادی‌های *CD34* (ارزیابی میزان آنژیوژنز بافتی)، *Ki-67* (ارزیابی ضریب پرولیفراسیون بـافتی) و

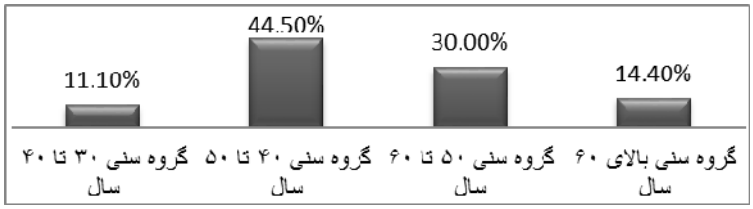
Annexin V (ارزیابی ضریب آپوپتوز بافتی)، مجاورت یافته و مطابق دستورالعمل شرکت سازنده آنتی‌بادی‌ها (*Dako* دانمارک و *Abcam* ایالات متحده آمریکا) اسلایدهای ایمونوهیستوشیمی تهیه شدند. در تفسیر اسلایدهای *CD34* از روش سنجش تراکم عروق کوچک *(MVD)* استفاده شد. در این روش، با درشت نمائی ۱۰۰ برابر، ۴ فیلد میکروسکوپی که به نظر پر عروق می‌رسیدند، انتخاب و با درشت‌نمائی ۴۰۰ برابر، تعداد عروق ریز شمرده شدند. در شمارش دقت شد تا نواحی نکروزه بعنوان سلول‌های اندوتلیالی کاذب شمارش نشوند. میانگین اعداد بدست آمده بعنوان میزان *MVD* آن نمونه منظور شد. برای ارزیابی پرولیفراسیون، اسلایدهایی که با مارکر *Ki-67* رنگ‌آمیزی شده بودند، در زیر میکروسکوپ نوری مطالعه شدند. ضریب پرولیفراسیون توموری در این اسلایدها با شمارش ۱۰۰۰ سلول اپیتلیالی در ۱۰ فیلد رندوم و با درشت‌نمائی ۴۰۰ برابر انجام شد و درصد هسته‌های رنگ گرفته مشخص گردید. روش ارزیابی ضریب آپوپتوز (اسلایدهای رنگ‌آمیزی شده با مارکر *Annexin V*)، همانند پرولیفراسیون بوده و نسبت رنگ‌پذیری اطراف غشایی بدست آمد.

سن بیماران از پرونده پزشکی استخراج و در پرسشنامه مربوط به همراه نتایج مطالعات بافت‌شناسی آن مرتب شد. اطلاعات خام در دو گروه سنی زنان بالای ۵۰ سالگی و زیر ۵۰ سالگی طبقه‌بندی گردیده و از طریق آزمون آماری مربع کای (توسط نرم افزار *Bio stat®2008*)، روابط بین میزان آنژیوژنز، ضریب پرولیفراسیون و ضریب آپوپتوز در دو گروه سنی بالای ۵۰ سال و زیر ۵۰ سال بدست آمد. در انتها نتایج معنی‌دار بصورت $p < 0.05$ بیان گردیدند.

یافته‌ها

در مجموع ۹۰ بیمار مبتلا به سرطان پستان وارد این مطالعه شدند. از نظر بافت‌شناسی، ۹۰٪ از نوع داکتال کارسینومای تهاجمی بوده و بقیه از نوع لوبولار کارسینومای تهاجمی بودند. از نظر درجه‌بندی بدخیمی، ۵۸/۹٪ در گرید *II* قرار داشت. رنج سنی بیماران از ۳۰ الی ۷۶ ساله در نوسان بوده و میانگین سنی بیماران *SEM* ۱/۰۵±۵۰/۴۲ بود. ۵۶/۶٪ از بیماران را گروه سنی زیر ۵۰ سال تشکیل داده‌اند (شکل شماره ۱).

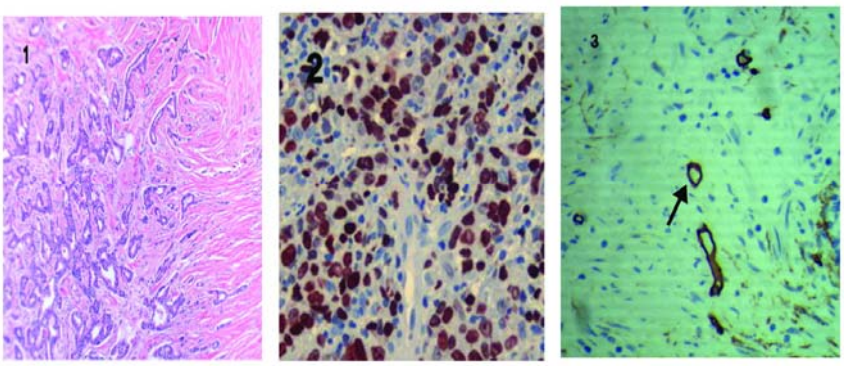
شکل ۱) جدول توزیع سنی زنان مبتلاء به سرطان پستان در این مطالعه



آنالیز آماری در این مطالعه نشان داد که بین میزان آنژیوژنز و سن در سرطان پستان رابطه‌ای برقرار بوده *(p=0.02)* و میزان آنژیوژنز در در زنان زیر سنین ۵۰ سال نسبت به همتایان بالای ۵۰ سال بیشتر بود. این ارتباط نسبتا قوی در ضریب پرولیفراسون نیز دیده می‌شود *(p=0.01)*. بدین‌گونه که در زنان مبتلاء به سرطان پستان، بالا رفتن سن سبب کاهش میزان آنژیوژنز توموری می‌گردد. بین ضریب آپوپتوز و سن بیماران یافته معنی‌داری بدست نیامد. *(p>0.05)*. ***(جدول شماره ۱)***

جدول شماره ۱) **رابطه آماری بین دو گروه سنی بالای ۵۰ سال و زیر ۵۰ سال با پارامترهای پیش آگهی سرطان پستان**

n = 90	Age	P value
	50 ≥	
CD34		*P = 0. 02*
	50 <	
	50 ≥	
Ki-67		*P = 0.01*
	50 <	
	50 ≥	
Annexin V		*P = 1.01*
	50 <	



بحث

در ایران از یک طرف میزان بروز سرطان پستان افزایش یافته و از طرفی مرگ و میر ناشی از آن نیز در حال زیاد شدن می‌باشد. *تقوی و همکاران ۲۰۱۲*؛ نشان دادند که مورتالیتی سرطان پستان در بین زنان ایرانی طی ۹ سال، ۱۵۱/۴٪ افزایش یافته است (۷). شیوع سرطان پستان در زنان جوان نیز از نرخ رشد بالایی برخوردار بوده و اغلب در مرحله پیشرفته کشف می‌گردند. *Rachel و همکاران (۲۰۱۱)*؛ علل چنین پدیده‌ای را ناشی از تفاوت‌های بیولوژیکی تومور (موتاسیون در ژن‌های *BRCA-1* و *BRCA-2*، افزایش موارد *Triple negative*) و تأخیر در تشخیص زودرس بیماری بعلت فقدان سیستم‌های غربالگری در این سنین ذکر نمود (۸). یک مطالعه توسط *حریرچی و همکاران (۲۰۰۴)*؛ نشان داد که سن شروع سرطان پستان در ایران، یک دهه زودتر از کشورهای توسعه یافته می‌باشد (۹). *رأفت و همکاران (۲۰۱۰)*؛ علت این مسئله را جوان بودن جامعه ایرانی ذکر کرده‌اند (۱۰). اما *طاهری و همکاران (۲۰۱۲)*؛ عوامل قومیتی (ژنتیکی) را هم دخیل دانسته‌اند (۶).

مکانیسم‌های آنژیوژنز در سرطان‌ها و مهار آن امروزه به یکی از علایق پژوهشگران سرطان تبدیل شده و در یک دهه اخیر مطالعات بسیاری در محیط‌های *in vitro* و *in vivo* بر روی انواع داروها انجام گرفته و چندین دارو در حال گذراندن مراحل کارآزمائی بالینی می‌باشد. اگرچه در مورد اثربخشی و هزینه – اثربخشی آنتی‌بادی مونوکلونال *Bevacizumab* اختلاف نظراتی وجود دارد، اما در کشورهای توسعه یافته این آنتی‌بادی وارد رژیم‌های همراه با شیمی‌درمانی نیز شده است. *FDA* در سال ۲۰۱۱ تجویز آنرا برای مبتلایان به سرطان پستان را محدود نموده و در ۲۰۱۲ دوباره تجدید نظر کرد (۱۱). اگرچه تاکنون مهار آنژیوژنز چندان موفقیت‌آمیز نبوده است، اما مدارک بسیار مستحکمی وجود دارد که افزایش میزان آنژیوژنز در سرطان‌ها، سبب بالا رفتن قدرت تهاجمی و متاستاز توموری شده و در نتیجه میزان بقاء را کاهش بدهد (۱۲).

در این مطالعه از مارکر *CD34* برای نشان‌دار کردن سلول‌های اندوتلیال استفاده شد. *Ki-67* پروتئینی است که در تمام مراحل چرخه سلولی به جزء G_0 ظاهر شده و تا حد قابل قبولی میزان پرولیفراسیون سلول‌های توموری را نشان می‌دهد. از طرفی *Annexin V* یک پروتئین است که در مراحل آغازین آپوپتوز سلولی ظاهر شده و سیگنال‌هایی فاگوسیتوز را به

ماکروفاژها می‌فرستد. نتایج نشان می‌دهد بین آنژیوژنز و سن بیماران و همچنین بین ضریب پرولیفراسیون و سن زنان مبتلاء به سرطان پستان ارتباطی وجود دارد. در اینکه چرا در گروه سنی زیر ۵۰ سال، میزان *MVD* بالاتر از گروه سنی بالای ۵۰ سال است، با دانش و اطلاعات در دسترس، دلیل پزشکی مبتنی بر شاهد نمی‌توان ارائه نمود. زیرا آنژیوژنز توموری پدیده‌ای است که فاکتورهای متعددی در آن نقش داشته و در شکل‌گیری عروق ریز هم سلول‌های توموری نقش داشته و هم نقش بستره (میزبان) بارز می‌باشد (۱۳). بنابراین با قاطعیت نمی‌توان ادعا نمود که روند افزایشی آنژیوژنز در افراد جوان‌تر ناشی از بیولوژی خود تومور بوده و یا نقش میزبان برجسته‌ای می‌باشد. برای توجیه روابط بین متغییرهای ذکر شده در این مطالعه، لازم است مسیرهای مولکولی پدیده آنژیوژنز را در سرطان پستان مد نظر قرار داده و به تحلیل روابط بین آنها پرداخت.

پدیده آنژیوژنز در تومورها با القاء ژن *HIF1-alfa* ناشی از هیپوکسی شروع شده و در انتها منجر به آزاد شدن *VEGF* می‌شود. *VEGF* از یک طرف باعث تزاید سلول‌های اندوتلیال حاضر در موضع توموری را شده و از طرفی به مغز استخوان سیگنال‌های تحریکی می‌فرستد. در مغز استخوان سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال موسوم به *Endothelial Progenitor cells (EPCs)* وجود داشته و این سلول‌های بنیادین با پیام‌های تحریکی تکثیر یافته و سلول‌هایی بنام *Circulating Endothelial Progenitors (CEPCs)* وارد گردش خون می‌کند. این سلول‌ها دوباره با سیگنال‌های دیگری خود را به موضع توموری رسانده و به سلول‌های اندوتلیال *(Ecs)* تمایز می‌یابند (۱۴). *Xuefen و همکاران (۲۰۰۹)*؛ در یک مقاله مروری، نقش *EPCs* را در آنژیوژنز سرطان پستان تشریح نمود (۱۵). مطالعات در مدل‌های تجربی نشان می‌دهد، قدرت تمام سلول‌های بنیادین موجود در مغز استخوان با افزایش سن رابطه معکوسی داشته و هر چقدر سن بالا می‌رود، روند تولید و تمایز رده‌های مختلف سلول‌های بنیادین بطور چشمگیری کاهش می‌یابد (۱۸ - ۱۶). بنابراین می‌توان فرض را بر این قرار داد که با افزایش سن در مبتلایان به سرطان پستان، قدرت مغز استخوان در تولید و تمایز *EPCs* کاهش یافته می‌یابد. پس با این فرضیه می‌توان مهاجم بودن تومورهای پستان را در سنین جوانی نسبت به میانسالی و پیری را توجیه نمود. بدیهی است که اثبات این فرضیه و تبدیل شدن آن به نظریه، مستلزم مدارک متکی بر شواهد مستحکمی می‌باشد. *Kerbel* (۲۰۰۸)؛ در

مقاله مروری روند مولکولی آنژیوژنز در تومورها را بیان کرده و چنین عنوان نمود که با رگ‌زایی‌های جدید در تومورها، میزان دسترسی سلول‌های توموری به اکسیژن و مواد غذایی افزایش یافته و با برآورده شدن احتیاجات متابولیکی سلول‌های بدخیم، قدرت و سرعت تزاید آنها افزایش می‌یابد (۱۳). در این مطالعه رابطه قوی بین سن و میزان پرولیفراسیون وجود داشت، بطوریکه در افراد جوان‌تر، ضریب پرولیفراسیون بالاتر از افراد بالای ۵۰ سال بود. مطالعات متعدد نیز بیانگر رابطه‌مند بودن بین *MVD* با *Ki-67* در سرطان پستان می‌باشند (۱۹). یافته دیگر ما در این مطالعه این بود که ضریب آپوپتوز توموری رابطه‌ای با سن بیماران نداشت. در حالیکه طبق نظر *Kerbel*، افزایش آپوپتوز منجر به کاهش پرولیفراسیون و آنژیوژنز تومور خواهد شد (۱۳). در روند آپوپتوز توموری، ژن‌های سرکوبگر توموری و همچنین تنظیم کننده آنها دخیل می‌باشند. در زنانیکه در سنین جوانی مبتلاء به سرطان پستان شده‌اند، اغلب موتاسیون در رده زایای ژن‌های *BRCA-1* و *BRCA-2* دیده می‌شود. این ژن‌ها نقش مهمی در کنترل آپوپتوز ایفاء نموده و اختلال در عملکرد آنها منجر به نقص در سیستم‌های آپوپتوز خواهد شد. یکی از فرضیه‌های موجود برای توجیه نتایج این مطالعه، موتاسیون در این دسته از ژن‌ها می‌باشد. علل دیگری که می‌تواند مطرح شود، اشکالات تکنیکی و یا پائین بودن اعتبار مارکر ایمونوهیستوشیمی *Annexin V* نسبت به دیگر مارکرهای آپوپتوز در سرطان پستان است که یافتن علت دقیق آن، نیازمند مطالعات آتی می‌باشد..

پیش‌بینی می‌شود تا چند سال آینده داروهای آنتی‌آنژیوژنیک جدیدی برای کنترل رشد تومور در اختیار انکولوژیست‌ها قرار بگیرند و چون این داروها گرانقیمت می‌یاشند، مهمترین چالش استفاده از آن در کل جوامع و بخصوص در کشورهایی با محدودیت در منابع و اعتبارات سیستم نظام سلامت، هزینه – اثربخشی آن است (۲۰). در چنین جوامعی شاید بهترین گزینه، اولویت‌بندی بیماران برای گرفتن درمان‌های پرهزینه، بوده باشد (۲۲-۲۱). نتایج این مطالعه و مطالعات مشابه نشان می‌دهند که در زنان جوان شانس گسترش تومور و عود مجدد آن بالا می‌باشد. از طرفی نباید با وجود نتایج ضد و نقیض در اثر بخشی داروهای مهار کننده رگ‌زایی، نباید نقش آنها را در افزایش میزان بقاء و یا بهبود کیفیت زندگی نادیده گرفت.

Mackey و همکاران (۲۰۱۲)؛ در یک مطالعه مروری سیستماتیک بر نقش مثبت داروهای مهار کننده رگ‌زایی تأکید کردند (۲۳).

در پدیده آنژیوژنر سرطان پستان، عواملی مانند درجه بدخیمی تومور، مرحله تومور *(Stage)*، وضعیت گیرنده‌های سه‌گانه و همچنین وضعیت ژن *TP53* دخیل می‌باشد. در این مطالعه میزان میزان آنژیوژنز، ضریب پرولیفراسیون و ضریب آپوپتوز بصورت پارامترهای پیش‌آگهی مستقل در نظر گرفته شد. پیشنهاد می‌گردد در مطالعات بعدی برای افزایش دقت در اولویت-بندی بیماران، این پارامترها نیز ارزیابی گردد. همچنین پیشنهاد می‌شود در صورت تکرارپذیر بودن نتایج این مطالعه، کارآزمائی‌های بالینی مبتنی بر درمان‌های تهاجمی و استفاده از داروهای آنتی‌آنژیوژنیک در بیماران جوان‌تر، طراحی و اجراء شود و هزینه – اثربخشی آن نیز محاسبه گردد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان از پرسنل اتاق عمل بیمارستان مهراد تهران تشکر کرده و مراتب کامل قدردانی خود را از کلیه کارکنان مرکز تحقیقات ژنتیک بخاطر همکاری صمیمانه در اجرای این طرح تحقیقاتی اعلام می‌نمایند. این مقاله از طرح پژوهشی به حمایت مرکز تحقیقات ژ نتیک دانشگاه علوم بهزیستی و توان بخشی بر گرفته شده است.

REFERENCE

1) Mousavi SM, Montazeri A, Mohagheghi MA, Jarrahi AM, Harirchi I, Najafi M, Ebrahimi M. Breast cancer in Iran: an epidemiological review .Breast J. 2007 Jul-Aug;13(4):383-9.

2) Sener SF, Winchester DJ, Winchester DP, Barrera E, Bilimoria M, Brinkmann E, Alwawi E, Rabbitt S, Schermerhorn M, Du H. Survival rates for breast cancers detected in a community service screening mammogram program.Am J Surg. 2006 Mar;191(3):406-9.

3) Bombonati A, Sgroi DC. The molecular pathology of breast cancer progression. J Pathol. 2011 Jan;223(2):307-17.

4). Lee JB, Woo OH, Park KH, Woo SU, Yang DS, Kim AR, Lee ES, Kim YH, Kim JS, Seo JH. Bevacizumab for salvage treatment of metastatic breast cancer: a systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Invest New Drugs. 2011 Feb;29(1):182-8.

5) Harirchi I, Kolahdoozan S, Karbakhsh M, Chegini N, Mohseni SM, Montazeri A, Momtahen AJ, Kashefi A, Ebrahimi M. Twenty years of breast cancer in Iran: downstaging without a formal screening program. Ann Oncol. 2011 Jan;22(1):93-7.

6) Taheri NS, Bakhshandehnosrat S, Tabiei MN, Kashani E, Rajaei S, Besharat S, Semnani S, Roshandel G. Epidemiological Pattern of Breast Cancer in Iranian Women: Is there an Ethnic Disparity?. Asian Pac J Cancer Prev. 2012;13(9):4517-20.

7) Taghavi A, Fazeli Z, Vahedi M, Baghestani AR, Pourhoseingholi A, Barzegar F, Pourhoseingholi MA .Increased trend of breast cancer mortality in Iran .Asian Pac J Cancer Prev. 2012;13(1):367-70.

8) Rachel A. Freedman, Ann H. Partridge.Adjuvant therapies for very young women with early stage breast cancer .The Breast 20 (2011) S146–S149.

9) Harirchi I, Karbakhsh M, Kashefi A, Momtahen AJ. Breast cancer in Iran: results of a multi-center study. Asian Pac J Cancer Prev. 2004 Jan-Mar;5(1):24-7.

10) Raafat J, Atri M. Demographic Characteristics and Clinical Tableau of 1500 Cases of Breast Cancer in Iranian Women. Irnian journal of Surgery.2010. 18(2). P:85-90.

11) M, Ratner .FDA panel votes to pull Avastin in breast cancer, again. Nat Biotechnol. 2011 Aug 5;29(8):676.

12) Longatto Filho A, Lopes JM, Schmitt FC .Angiogenesis and breast cancer. J Oncol. 2010;2010. pii: 576384.

13) Kerbel, Robert S .Molecular Origins of Cancer Tumor Angiogenesis. N Engl J Med .2008; 358:2039-2049.

14) Timmermans F, Plum J, Yöder MC, Ingram DA, Vandekerckhove B, Case J Endothelial progenitor cells: identity defined?. J Cell Mol Med. 2009 Jan;13(1):87-102.

15) Le Bourhis X, Romon R, Hondermarck H Role of endothelial progenitor cells in breast cancer angiogenesis: from fundamental research to clinical ramifications. Breast Cancer Res Treat. 2010 Feb;120(1):17-24.

16) Yu JM, Wu X, Gimble JM, Guan X, Freitas MA, Bunnell BA. Age-related changes in mesenchymal stem cells derived from rhesus macaque bone marrow .Aging Cell. 2011 Feb;10(1):66-79.

17) Silva H, Conboy IM Aging and stem cell renewal ..StemBook [Internet]. Cambridge (MA): Harvard Stem Cell Institute; 2008.

18) SR., Singh .Stem cell niche in tissue homeostasis, aging and cancer. Curr Med Chem. 2012 Sep 3. [Epub ahead of print.

19) Yang SX, Steinberg SM, Nguyen D, Swain SM. Vascular proliferation is a prognostic factor in breast cancer. Int J Oncol. 2011 May;38(5):1445-52.

20) Anderson BO, Yip CH, Smith RA, Shyyan R, Sener SF, Eniu A, Carlson RW, Azavedo E, Harford J. Guideline implementation for breast healthcare in low-income and middle-income countries: overview of the Breast Health Global Initiative Global Summit 2007 ..Cancer. 2008 Oct 15;113(8 Suppl):2221-43.

21) El Saghir NS, Adebamowo CA, Anderson BO, Carlson RW, Bird PA, Corbex M, Badwe RA, Bushnaq MA, Eniu A, Gralow JR, Harness JK, Masetti R, Perry F, Samiei M, Thomas DB, Wiafe-Addai B, Cazap E Breast cancer management in low resource countries (LRCs): consensus statement from the Breast Health Global Initiative ..Breast. 2011 Apr;20 Suppl 2:S3-11.

22) Azenha G, Bass LP, Caleffi M, Smith R, Pretorius L, Durstine A, Perez CP The role of breast cancer civil society in different resource settings ..Breast. 2011 Apr;20 Suppl 2:S81-7.

23) Mackey JR, Kerbel RS, Gelmon KA, McLeod DM, Chia SK, Rayson D, Verma S, Collins LL, Paterson AH, Robidoux A, Pritchard KI .Controlling angiogenesis in breast cancer: a systematic review of anti-angiogenic trials ..Cancer Treat Rev. 2012 Oct;38(6):673-88.