

# اهمیت تشخیص ژنتیکی در سرطان پستان خانوادگی

● مینا شفیعی فلاورجانی

دانشجوی کارشناسی ارشد ژنتیک  
دانشگاه اصفهان



● دکتر صادق ولیان بروجنی

متخصص ژنتیک پزشکی، استاد ژنتیک دانشگاه  
اصفهان، دانشکده علوم و تکنولوژی، گروه زیست  
شناسی سلولی و مولکولی و میکروبیولوژی



[svallian@sci.ui.ac.ir](mailto:svallian@sci.ui.ac.ir)

● دکتر رسول فاتحی فرد

دکتر جراح عمومی، فلوشیپ بیماری‌های پستان



نیز معرفی می‌شوند. گسترش اطلاعات در زمینه علل ژنتیکی بروز سرطان پستان، می‌تواند در جهت تشخیص زود هنگام و درمان مؤثر بیماران در مراحل اولیه این بیماری؛ که شانس درمان مؤثر بالاتر است، بسیار سودمند باشد. **کلمات کلیدی:** سرطان پستان، آزمایش‌های ژنتیکی، تعیین توالی کامل ژنی، بیماری‌های ژنتیک

## □ مقدمه

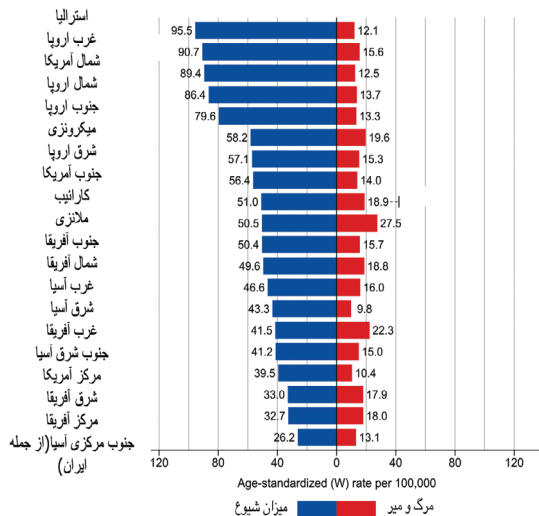
طبق آخرین آمار ارائه شده از سازمان جهانی سلامت در سال ۲۰۲۰، سرطان پستان به عنوان شایع‌ترین سرطان نه تنها در جمعیت زنان، بلکه در تمامی جمعیت مردان و زنان سراسر دنیا اعلام شد. این آمار، رو به افزایش گزارش شده و تلاش‌های جهانی جدی را در جهت پیشگیری، تشخیص و درمان زود هنگام بیماران یا افراد مستعد ابتلا به این بیماری را به خصوص در کشورهای در حال توسعه می‌طلبد. با نگاه آماری به شیوع و مرگ و میر ناشی از سرطان در

## □ خلاصه

سابقه خانوادگی مدت‌هاست که به عنوان یک عامل خطر بسیار مهم برای سرطان پستان شناخته شده است. در دهه اخیر با گسترش تکنولوژی و تکنیک‌های تشخیصی از جمله توالی یابی ژنومی و رسم پروفایل ژنی خاص هر فرد، گام‌های مهمی در جهت تشخیص زود هنگام سرطان پستان برداشته شده است. همچنین، شناسایی افراد ناقل ژن‌های سرطان زاء، پیشگیری از ابتلا آن‌ها به این بیماری و درمان بیماران در مراحل اولیه بروز بیماری امکان پذیر شده است. نظر به اهمیت کاربرد علم ژنتیک در توسعه علم پزشکی و ارتقاء رویکردهای درمانی، در این مقاله به معرفی ژن‌های مرتبط با سرطان پستان خانوادگی و اقدامات تشخیصی و درمانی قابل ارائه به بیماران مبتلا پرداخته می‌شود. به علاوه، اقدامات ژنتیکی قابل ارائه در آزمایشگاه‌های ژنتیک پزشکی، تست‌های تشخیصی فردی سازی شده و اهمیت آن‌ها در شناسایی گروه ژن‌های مؤثر در بروز سرطان پستان



رسالت تمامی سازمان‌های سیاست‌گذار بهداشتی کمک به تشخیص زود هنگام بیماری است.



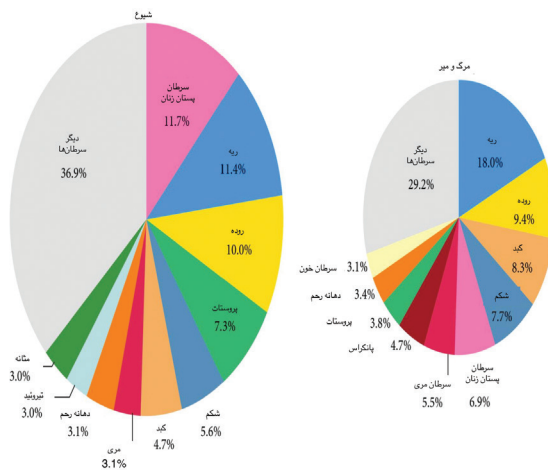
شکل ۲: مقایسه آماری میزان ابتلا بیماران به سرطان پستان در کشورهای سراسر جهان در سال ۲۰۲۰ است.

با مقایسه ایران با دیگر کشورهای توسعه یافته درمی‌یابیم نرخ شیوع بسیار پایین‌تر ولی آمار مرگ و میر با وجود شیوع کمتر از میانگین دیگر کشورها، بالا است. سالانه بیش از ۶ هزار مبتلای جدید به سرطان پستان در ایران تشخیص داده می‌شود که بیش از هزار نفر آن‌ها منجر به مرگ و میر می‌شود. به دلیل نداشتن برنامه غربالگری و تشخیص زودرس و همچنین امکانات درمانی و بهداشتی پایین‌تر در جوامع در حال توسعه، میزان مرگ و میر ناشی از سرطان بالاتر است. (منبع شماره ۱۶)

### ماهیت سرطان پستان

به طور کلی سرطان پستان به دلیل تجمع چندین نقص ژنتیکی در سطح مولکولی ایجاد که در یک فنوتیپ سلولی با رشد نامنظم مشخص می‌شود. سرطان پستان یک تومور بدخیم است که از سلول‌های اپیتلیال مجاری شیر، غده یا لوبول‌های پستان منشأ می‌گیرد. سرطان پستان یک بیماری واحد و منفرد نیست، بلکه در سطح مولکولی و بالینی بسیار ناهمگن است و از زیر گروه‌های مجزای مرتبط با پیامدهای بالینی متفاوت تشکیل شده است. درک این ناهمگونی برای توسعه مداخلات هدفمند

جمعیت ایران و تفاوت آن با جمعیت جهانی در می‌یابیم شیوع کمتر، آمار مرگ و میر بالاتر، سن بروز جوان‌تر و نوع سرطان تهاجمی‌تر می‌باشد. همان‌طور که در شکل شماره ۱ نشان داده شده است، به طور کلی برای هر فرد حدود ۱۱٪ احتمال ابتلا به سرطان پستان وجود دارد.



شکل ۱: آمار مرگ و میر و شیوع سرطان‌ها در جامعه جهانی در سال ۲۰۲۲

چنانچه نشان داده شده است، آمار سرطان پستان در مقایسه با سایر موارد سرطان نسبتاً بالا است که اهمیت تحقیقات بر روی این سرطان را نشان می‌دهد (منبع شماره ۱۴). در خصوص شیوع دقیق سرطان پستان در ایران در حال حاضر آمار جدیدی منتشر نشده است. بر اساس آمار منتشره در سال ۲۰۲۰ به نظر می‌رسد در کشورهای غربی، بروز سرطان پستان به مراتب بیشتر از جنوب مرکز آسیا از جمله ایران می‌باشد (شکل شماره ۲). با این حال میزان مرگ و میر مبتلایان به این سرطان، تقریباً با کشورهایمانند ایران برابر می‌کند. یکی از علل مهم آن را می‌توان سیستم‌های غربالگری و تشخیص زود هنگام مؤثر و کارا بیماری در کشورهای غربی دانست. مشخص شده است که شناسایی به موقع سرطان پستان موجب دریافت درمان مناسب، بقای بیشتر و بهبود کیفیت زندگی فرد خواهد شد. به علاوه، با وجود بالا بودن هزینه‌های غربالگری‌های ژنتیکی، این هزینه‌ها بسیار کمتر از هزینه‌های درمان سرطان بوده و از بروز سرطان در مراحل حاد و غیر قابل کنترل و تهاجمی جلوگیری می‌کند. به همین جهت در حال حاضر مهم‌ترین



پیشگیری کننده و درمانی سرطان کلیدی است. تفاوت‌های مولکولی منجر به نتایج بالینی متمایز و پاسخ به درمان متفاوت می‌شود. اگر چه میزان بقای کلی برای بیماران مبتلا به این سرطان پایین است، اما شانس خوبی برای بهبود سرطان با تشخیص و درمان مناسب در مراحل اولیه وجود دارد.

## □ تأثیر سابقه خانوادگی در ابتلا به سرطان پستان و ضرورت بررسی ژنتیکی آن

سابقه خانوادگی یکی از قوی‌ترین عوامل تعیین کننده خطر است که دلالت بر عوامل ارثی دارد. امروزه از سرطان به عنوان یک اختلال ژنتیکی در سطح سلولی یاد می‌شود. با اینکه حدود ۱۰ تا ۱۵ درصد موارد سرطان پستان ارثی هستند، سابقه خانوادگی مدت‌هاست که به عنوان یک عامل خطر بسیار مهم برای ابتلا به این بیماری شناخته شده است. سرطان ارثی یا خانوادگی به این معنی است که یک ژن جهش یافته که خطر ابتلا به سرطان پستان را افزایش می‌دهد، از والدین به فرزندان منتقل می‌شود. سرطان پستان ارثی بیشتر در سن کمتر و افراد جوان‌تر بروز می‌کند و اغلب تهاجمی‌تر از سایر انواع سرطان پستان گزارش می‌شود. بستگان مادری و پدری هر دو مهم بوده و نقش یکسانی در توارث ژن‌های سرطان‌زا دارند. شایع‌ترین علت سرطان پستان ارثی، جهش در ژن‌های BRCA1 یا BRCA2 است که حدود ۵ درصد سرطان‌های پستان را شامل می‌شود. BRCA1 و BRCA2 ژن‌های غیر طبیعی هستند که وقتی به ارث می‌رسند، خطر ابتلا به سرطان پستان را به طور قابل توجهی افزایش می‌دهند. خطر ابتلا به سرطان پستان در افراد دارای این ژن‌ها بین ۴۰ تا ۸۰ درصد گزارش شده است. زنانی که دارای جهش‌های خاصی در ژن BRCA1 هستند معمولاً در سنین پایین و زیر ۵۰ سال به سرطان پستان مبتلا می‌شوند. این ژن‌ها که بازدارنده سرطان پستان هستند روی کروموزوم‌های ۱۳ و ۱۷ قرار دارند و از شکست و تغییرات ژنوم جلوگیری کرده و در ترمیم جهش‌ها ایفای نقش می‌کنند. این ژن‌ها بر اثر جهش و تغییرات نوکلئوتیدی عملکرد خود را از دست داده، ترمیم اختلالات ژنوم به درستی صورت نمی‌گیرد و در نتیجه فرد به سرطان پستان مبتلا می‌شود. برای مثال، در ۷۵ درصد افراد دارای جهش در ژن BRCA1، احتمال ابتلا به سرطان پستان و در ۴۵ درصد آن‌ها احتمال ابتلا به سرطان تخمدان وجود دارد. این امر، نیاز

و اهمیت غربالگری این افراد و یا خانواده‌های دارای جهش در این ژن‌های سرطان‌زا را نشان می‌دهد. ارزیابی‌های ژنتیکی می‌توانند برای شناسایی افراد با خطر بالاتر برای ابتلا به سرطان پستان استفاده شوند. این زنان به طور بالقوه می‌توانند کاندیدای درمان‌های پیشگیری کننده سرطان و افزایش نظارت باشند. زیرا علیرغم همه پیشرفت‌ها در درمان تومورهای پیشرفته، تشخیص زود هنگام و پیشگیری چشمگیرترین تأثیر را بر پیامد کلی این بیماری دارد.

## □ نشانه‌های سرطان‌های پستان خانوادگی

ویژگی خانواده‌های پر خطری که نیازمند بررسی‌های ژنتیکی توسط متخصصین ژنتیک، رسم شجره نامه و مشاوره ژنتیک هستند در جدول شماره ۱ شرح داده شده است.

### جدول ۱: افراد پر خطر که بررسی ژنتیکی برای ایشان توصیه می‌شود.

زمانی که دو یا چند نفر از اعضای درجه یک یا دو یک خانواده مبتلا به سرطان پستان باشند، در صورتی که حداقل یکی از آن‌ها قبل از ۵۰ سالگی تشخیص داده شده باشد، فرد بیمار مشکوک به سرطان خانوادگی گزارش می‌شود.

جنس عجیب یا نادر مثلاً سرطان پستان مردان (سرطان پستان یک مرد در خانواده خطر ابتلای سایر اقوام زن نزدیک به او را افزایش می‌دهد)

اگر سرطان در هر دو پستان بروز کرده باشد (درگیری هر دو پستان)

بیماران با سن کمتر از ۴۵ سال

سرطان پستان همراه با درگیری تخمدان

بروز بیماری با شدت زیاد و تهاجمی

ابتلا به نوع TNBC سرطان پستان قبل از ۶۰ سالگی

اگر خویشاوند مبتلا در سنین جوانی به سرطان پستان مبتلا شده باشد.

خانواده درجه یک (مادر، خواهر، دختر) و درجه دو (مادر بزرگ، خاله، عمه) درگیر با انواع سرطان‌ها

بیماران مبتلا به سندروم‌های ژنتیکی خاص



## جدول ۲: علائم بروز سرطان پستان در مراحل اولیه و پیشرفته

علائم بروز سرطان پستان در مراحل پیشرفته و متاستازی	علائم بروز سرطان پستان در مراحل اولیه
درد زیر بغل (درگیری غدد لنفاوی زیر بغل)	تورم یا توده‌ای که در پستان یا زیر بغل (غدد لنفاوی)
درد استخوان (متاستازهای استخوانی)	درد در نوک پستان
تنگی نفس (متاستازهای ریوی)	نوک پستان معکوس (به داخل فرو رفته)
کاهش اشتها (متاستازهای کبدی)	پوسته پوسته شدن یا پوست حفره دار روی نوک پستان
کاهش وزن ناخواسته (متاستازهای کبدی)	درد یا ناراحتی غیر عادی پستان
	تورفتگی یا برآمدگی بخشی از بافت پستان
	تغییرات پوستی (به عنوان مثال، ضخیم شدن، تورم و قرمزی)
	ناهنجاری‌های نوک پستان (یعنی زخم، انقباض، ترشحات شفاف یا خونی خود به خود)
	حساسیت مداوم پستان

### تشخیص اولیه سرطان پستان

سرطان پستان معمولاً توسط ماموگرافی (به منظور تشخیص زود هنگام سرطان از طریق تشخیص توده غیرطبیعی و وجود تغییرات مشکوک در بافت پستان)، تصویر برداری تشدید مغناطیسی<sup>۱</sup> (جهت تأیید توده غیرطبیعی که در ماموگرافی تشخیص داده شده است)، اولتراسوند (جهت بررسی دقیق‌تر توده در صورت نیاز)، سیتی اسکن (جهت بررسی میزان گسترده‌ی سرطان) و یا به وسیله بیوپسی یا نمونه برداری از بافت با سوزن (که برای تشخیص نوع سرطان، درجه و مرحله آن الزامی است) و

از جمله عوامل مهم دیگر در بروز سرطان پستان می‌توان تغییر سطح هورمون‌ها، نامنظم بودن شروع و توقف پریودها (سیکل قاعدگی)، بارداری در سنین پایین، درمان‌های هورمونی، استفاده از قرص‌های خوراکی هورمونی و غیره را نام برد که می‌توانند خطر ابتلا به سرطان پستان را افزایش دهند.

از جمله عوامل محیطی مؤثر در افزایش احتمال ابتلا به سرطان پستان می‌توان، قاعدگی زودرس (قبل از ۱۲ سالگی)، یائسگی طبیعی دیررس (بعد از ۵۵ سالگی)، بچه‌دار نشدن، اولین بارداری بالای ۳۰ سال، هورمون درمانی، مصرف الکل، چاقی و عدم شیردهی به نوزاد را نیز نام برد.

### ویژگی‌های هشدار دهنده عمومی سرطان پستان

برخی از علائم عمده هشدار دهنده عمومی سرطان پستان که در جدول شماره ۲ نشان داده شده است عبارتند از: تورم یا توده‌ای که در پستان یا زیر بغل (غدد لنفاوی) حس می‌شود، درد در نوک پستان، نوک پستان معکوس (به داخل فرو رفته)، پوسته پوسته شدن یا پوست حفره دار روی نوک پستان، حساسیت مداوم پستان و درد یا ناراحتی غیر عادی پستان، تورفتگی یا برآمدگی بخشی از بافت پستان و علائم دیگری مانند تغییرات پوستی (به عنوان مثال، ضخیم شدن، تورم و قرمزی) و یا ناهنجاری‌های نوک پستان (یعنی زخم، انقباض، ترشحات شفاف یا خونی خود به خود) نیز ممکن است وجود داشته باشند. لازم به ذکر است که وجود و مشاهده این علائم دلیل بر قطعی بودن سرطان پستان نمی‌باشد. در مرحله پیشرفته (متاستازی) با درگیری غدد لنفاوی زیر بغل علائم دیگری مانند درد استخوان (متاستازهای استخوانی)، تنگی نفس (متاستازهای ریوی)، کاهش اشتها (متاستازهای کبدی) و کاهش وزن ناخواسته (متاستازهای کبدی)، نیز ممکن است توسط بیمار گزارش شود.

### 1- Magnetic Resonance Imaging (MRI)



نمونه برداری از غدد لنفاوی (برای تشخیص میزان پیشرفت سرطان پستان) تشخیص قطعی داده می‌شود. هنگامی که سرطان تشخیص داده می‌شود، براساس میزان پیشرفت، مرحله‌ای به آن اختصاص داده می‌شود. این مراحل به پزشکان کمک می‌کند تا مناسب‌ترین درمان و پیش‌آگهی را تعیین کنند. مراحل سرطان پستان ممکن است به طور کلی به صورت غیرتهاجمی یا تهاجمی توصیف شود.

□ **مراحل سرطان غیرتهاجمی (محدود به مجاری) کارسینومای لوبولار درجا<sup>۱</sup>:** در این نوع سرطان، افزایش تعداد سلول‌های غدد تولیدکننده شیر (لوبول‌ها) مشاهده می‌شود. در این نوع سرطان سلول‌های سرطانی به بافت اطراف پستان و یا نقاط دیگر بدن مهاجرت نکرده‌اند. این توده نوعی توده خوش‌خیم با خطر احتمال ابتلا به سرطان در آینده در نظر گرفته می‌شود اما نه به عنوان یک بدخیمی که توانایی متاستاز دارد.

□ **کارسینومای مجاری درجا (ثابت)<sup>۲</sup>:** شایع‌ترین (حدود ۹۰٪) نوع غیرتهاجمی سرطان پستان است که محدود به مجاری می‌باشد و به نقاط دیگر بدن و یا اطراف پستان مهاجرت نکرده است.

□ **سرطان پستان تهاجمی:** در این نوع سرطان سلول‌های سرطانی می‌توانند از دیواره مجاری و لوبولار جدا شده و به سمت بافت‌های چربی و یا بافت همبند پستان حمله کنند. انواع سرطان پستان تهاجمی را می‌توان به ۴ مرحله تقسیم‌بندی کرد:

**مرحله I:** در این مرحله اندازه تومور کمتر از ۲ سانتی‌متر می‌باشد و سلول‌های سرطانی به سایر نقاط بدن و همچنین غدد لنفاوی زیر بغل گسترش نیافته‌اند.

**مرحله II:** در این مرحله اندازه تومور بین ۲ تا ۵ سانتی‌متر متغیر است و احتمال گسترش سلول‌های سرطانی فقط

به غدد لنفاوی زیر بغل وجود دارد.

**مرحله III:** در این مرحله اندازه تومور اصولاً از ۵ سانتی‌متر بیشتر است و سلول‌های سرطانی به بافت‌ها و ساختارهای اطراف پستان مهاجرت کرده ولی در سایر نقاط بدن گسترش نیافته‌اند.

**مرحله IV:** در این مرحله اندازه تومور متغیر بوده و سلول‌های سرطانی توانایی مهاجرت به سایر بافت‌ها و نقاط دورتر از محدوده پستان را دارند.

با بررسی پروفایل جامع بیان ژن از مجموعه‌های بزرگ تومورهای پستان و براساس وضعیت گیرنده‌های پروژسترون، استروژن و HER2 یا نشانگرهای ایمنوهِیستوشیمی همان‌طور که در شکل شماره ۳ نشان داده شده است، پنج زیرگروه مولکولی اصلی زیر برای انواع سرطان پستان شناخته شدند:

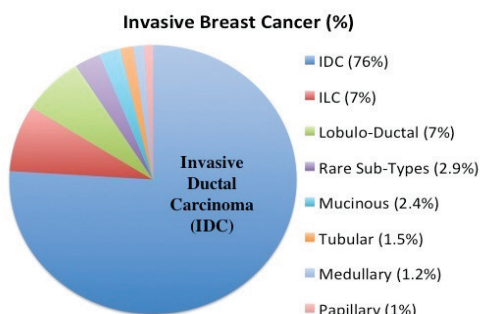
**لومینال A<sup>۴</sup>:** حدوداً بین ۵۰ تا ۶۵ درصد از سرطان‌های پستان از این نوع هستند. در این نوع سرطان، سلول‌های سرطانی برای گیرنده HER2 منفی هستند و فقط گیرنده‌های استروژن و پروژسترون در سطح آن‌ها بیان می‌شود. این نوع از سرطان معمولاً پیش‌آگهی خوبی دارد.

**لومینال B<sup>۵</sup>:** حدود ۵ تا ۱۵ درصد از سرطان‌های پستان از این نوع هستند. از لحاظ وضعیت گیرنده‌ها مشابه لومینال A می‌باشد اما تفاوت این دو گروه با هم در میزان تکثیر بالای سلول‌ها در لومینال B است که براساس رنگ آمیزی Ki67 مشخص شده است. در این نوع از سرطان پستان، بیماران پیش‌آگهی ضعیف‌تری نسبت به لومینال A دارند.

**بیان بالای HER2<sup>۶</sup>:** در این گروه که ۱۰ تا ۲۰ درصد سرطان‌های پستان را شامل می‌شود، سلول‌های سرطانی بیان بالایی از HER2 را نشان می‌دهند و گیرنده‌های استروژن و پروژسترون حضور ندارند و منفی گزارش می‌شوند.

- 2- Lobular carcinoma in situ (LCIS)
- 3- Ductal carcinoma in situ (DCIS)
- 4- Luminal A
- 5- Luminal B
- 6- HER2 enriched

جوان، دارای ki67 بالا، HER2 مثبت و تومورهای بیش از ۲ سانتی متر معمولاً پر خطر محسوب می‌شوند. در شکل شماره ۴ این نوع تهاجمی سرطان پستان به همراه آمار نسبی شیوع زیر گروه‌های آن نمایش داده شده است.



شکل ۴: انواع سرطان پیشرفته پستان

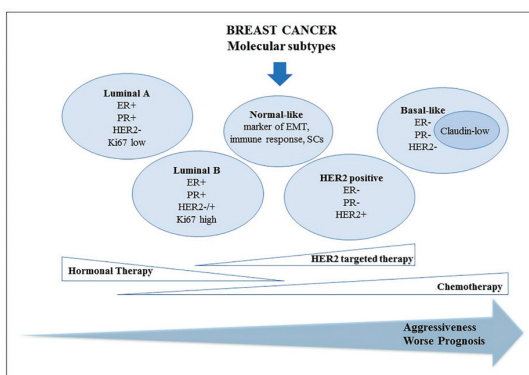
چنانچه نشان داده شده است انواع پیشرفته سرطان پستان را می‌توان بر اساس منشاء شکل گیری تقسیم بندی کرد. در این شکل این تنوع و میزان فراوانی شیوع آن‌ها در سطح جهانی بر اساس آخرین آمار ارائه شده در سال ۲۰۲۰ نشان داده شده است (seer, 2001).

**آیا آزمایش دقیق و قطعی وجود دارد که مشخص کننده وجود یا عدم وجود ژن‌های سرطان را در یک فرد و یا یک خانواده باشد؟**

در حال حاضر آزمایش مورد تأیید وزارت بهداشت ایران در خصوص تشخیص ژنتیکی سرطان پستان ارائه نشده است. تنها آزمایش ژنتیک سرطان مورد تأیید سازمان غذا و داروی آمریکا، روشی می‌باشد که توسط کمپانی Roche Foundation Medicine تحت عنوان FoundationOne CDx ارائه شده است. این روش مبتنی بر تعیین توالی مجموعه‌ای از ژن‌های مرتبط با انواع سرطان‌ها از جمله ژن‌های BRCA1/2 با روش تعیین

شبه نرمال<sup>۷</sup>: در این نوع از سرطان پستان که ۵ تا ۱۰ درصد از موارد ابتلا را شامل می‌شوند، سلول‌های سرطانی برای هر ۳ نوع گیرنده مثبت هستند.

سه گانه منفی<sup>۸</sup>: در این نوع از سرطان پستان که حدود ۱۰ تا ۲۰ درصد از تومورهای پستان را شامل می‌شود، سلول‌های سرطانی برای هر سه نوع گیرنده منفی هستند. در این نوع از سرطان پستان بیماران پیش آگهی ضعیف‌تری نسبت به سایر گروه‌ها دارند.



شکل ۳: پنج نوع اصلی سرطان پستان به همراه گیرنده‌های هورمونی و دیگر فاکتورهای تشخیصی زیرگروه‌های سرطان پستان، میزان نسبی تهاجم آن‌ها و همچنین حدود درمان‌های معمول برای هر زیر گروه نشان داده شده است (منبع شماره ۱۳).

به طور کلی افراد مبتلا به سرطان پستان را از نظر ریسک خطر می‌توان به دو دسته کم خطر و خطرناک تقسیم کرد. به این صورت که بیماران با سن بالاتر، افرادی که سرطان آن‌ها در مراحل ابتدایی‌تر تشخیص داده می‌شود، افراد با گیرنده‌های هورمونی مثبت (استروژن و پروژسترون مثبت)، افراد HER2 منفی، افراد فاقد متاستاز به لنف یا دیگر اندام‌ها و افراد دارای فاکتور ki67 پایین بیماری کم خطر و در مقابل افراد با درجه ابتلا بالاتر، دارای متاستاز،

7- Normal Like

8- Basal Like -Triple Negative Breast Cancer (TNBC)

9- Food and Drug Administration (FDA)



توالی نسل جدید<sup>۱۰</sup> و بررسی نواحی ژنومی از لحاظ حذف و مضاعف شدگی‌های ژنی و ژنومی مختلف می‌باشد. بنابراین در حال حاضر با توجه به نقش شناخته شده مؤثر ژن‌های متعدد در بروز سرطان پستان (جدول شماره ۳ و ۴) و امکان انجام آزمایش تعیین توالی ژنی کامل اگزومی<sup>۱۱</sup> با روش عنوان توالی یابی نسل جدید، روش مزبور می‌تواند جهت غربالگری ژنتیکی بیماران با سابقه خانوادگی معرفی شود. در روش هول اگزوم، به طور وسیع و با خوانش نسبتاً عمیق (۲۰۰ ایکس) توالی رمز گردان بیش از ۳۰۰ ژن شناخته شده در سرطان از جمله سرطان پستان تعیین توالی شده و جهش‌های نقطه‌ای و حذف و مضاعف شدگی‌های چند نوکلئوتیدی شناسایی می‌شوند. این روش در مقایسه با روش تعیین توالی کامل ژن‌های مرتبط با سرطان پستان از جمله BRCA1/2 مقرون به صرفه و سریع‌تر می‌باشد. بنابراین در حال حاضر می‌توان به عنوان یک استراتژی تشخیصی غربالگری سرطان، آزمایش توالی یابی کامل اگزومی را حداقل برای فرد مبتلا یا یکی از اعضای خانواده ایشان (خواهران/مادر) توصیه و تجویز نمود. در نتیجه این آزمایش، افراد به ظاهر سالم که ناقل ژن معیوب هستند شناسایی شده و احتمال ابتلای آنان به سرطان پستان و نحوه پیشگیری آن بررسی می‌شود.

### □ آیا روشی برای پیشگیری از ابتلا به سرطان در ناقلین ژن‌های سرطان پستان ارثی وجود دارد؟

یکی از ساده‌ترین روش‌های پیشگیری، افزایش دقت و مراقبت در انجام کنترل‌های مقطعی از جمله معاینه پستان توسط کارشناسان خبره و متخصصین جراحی، انجام ماموگرافی یا سونوگرافی است. بدیهی است هدف از انجام این روش، تشخیص زود هنگام این سرطان در مراحل اولیه و قبل از هر گونه پیشرفتی می‌باشد. در حقیقت با این کار سرطان پستان، در صورت بروز، در مرحله‌ای تشخیص داده

می‌شود که کاملاً قابل درمان باشد. روش دیگر، استفاده از داروهایی نظیر تاموکسیفن، رالوکسیفن و ترکیبات مهار کننده آروماتاز نظیر لتروزول و آناستروزول است این روش در بیمارانی که گیرنده‌های هورمونی مربوطه در آن‌ها مثبت باشد قابل استفاده است. با وجود آن که میزان کارایی این داروها در پیشگیری از سرطان پستان هنوز تحت مطالعه و بررسی می‌باشد، در حال حاضر بر اساس نتایج بسیاری از مطالعات این روش تا حدود ۵۰٪ توانایی پیشگیری از ابتلا به سرطان را خواهد داشت.

روش دیگر انجام جراحی و برداشتن تمام پستان در هر دو طرف<sup>۱۲</sup> است که به همراه بازسازی پستان و پروتز زیبایی انجام می‌شود.

### □ جهش ژنی ارثی چیست و چه ژن‌هایی برای ایجاد سرطان پستان شایع هستند؟

برخی تغییرات در توالی ژن که بر عملکرد ژن تأثیر می‌گذارد، جهش نامیده می‌شود. مانند سایر اطلاعات ژنوم، جهش‌ها نیز می‌توانند از والدین به فرزند منتقل شوند. هر فرد نیمی از ژن‌های خود را از مادر و نیمی از پدر دریافت می‌کند. بنابراین، برای مثال، اگر مادر دارای جهش ژن خاصی باشد، ۵۰ درصد احتمال دارد که فرزند ایشان نیز آن جهش را داشته باشد. جهش‌های ژنی ارثی را جهش ژرمینال نیز می‌نامند.

در ایالات متحده، از هر ۴۰۰ نفر یک نفر دارای جهش در ژن‌های BRCA1 یا BRCA2 است. نسبت افرادی که دارای جهش در این ژن‌ها هستند بر اساس گروه قومی متفاوت است. در میان مردان و زنان یهودی اشکنازی، از هر ۴۰ نفر یک نفر دارای جهش BRCA1 یا BRCA2 است. از جمله دیگر ژن‌های دخیل در افزایش احتمال بروز سرطان پستان می‌توان موارد زیر را نام برد:

- 10- Next generation sequencing (NGS)
- 11- Whole Exome Sequencing
- 12- mastectomy



### جدول ۳: ژن‌های شناخته شده در سرطان پستان ارثی و نقش کلی آن‌ها در سلول

این ژن به سلول‌ها کمک می‌کند به هم چسبیده و ساختار بافت را حفظ کنند. جهش در CDH1 با افزایش خطر ابتلا به نوعی سرطان پستان به نام کارسینوم لوبولار مرتبط است.	CDH1
این ژن در تنظیم تقسیم سلولی و ترمیم DNA نقش دارد. جهش در CHEK2 با افزایش خطر ابتلا به سرطان پستان و همچنین سایر سرطان‌ها مرتبط است.	CHEK2
جهش در این ژن با افزایش خطر ابتلا به چندین نوع سرطان از جمله سرطان پستان همراه است.	StK11
این ژن در ترمیم آسیب DNA نقش دارد و تصور می‌شود که مسئول حدود ۲-۱٪ موارد سرطان پستان ارثی باشد.	PALB2
این ژن در ترمیم آسیب DNA نقش دارد و با افزایش خطر ابتلا به چندین نوع سرطان از جمله سرطان پستان مرتبط است.	ATM
این ژن در ترمیم آسیب DNA نقش دارد و با افزایش خطر ابتلا به سرطان پستان و همچنین سایر سرطان‌ها مرتبط است.	NBN
این ژن‌ها در ترمیم آسیب DNA نقش دارند و با افزایش خطر ابتلا به سرطان تخمدان و پستان مرتبط هستند.	RAD51C RAD51D
این ژن در ترمیم آسیب DNA نقش دارد و با افزایش خطر سرطان پستان و تخمدان مرتبط است.	BRIP1
نوعی ژن سرکوب کننده تومور است که به جلوگیری از تشکیل تومورها کمک می‌کند. جهش در TP53 با افزایش خطر ابتلا به چندین نوع سرطان از جمله سرطان پستان مرتبط است.	TP53
این ژن در تنظیم رشد و تقسیم سلولی نقش دارد. جهش در PTEN با افزایش خطر ابتلا به سرطان پستان مرتبط است.	PTEN

از جمله ژن‌های دیگری که در صورت دارا بودن جهش در نقاط خاصی احتمال بروز سرطان پستان را افزایش می‌دهند می‌توان ژن‌های زیر را نام برد:

### جدول ۴: ژن‌های شناخته شده که در صورت دارا بودن جهش، احتمال بروز سرطان پستان را افزایش می‌دهند.

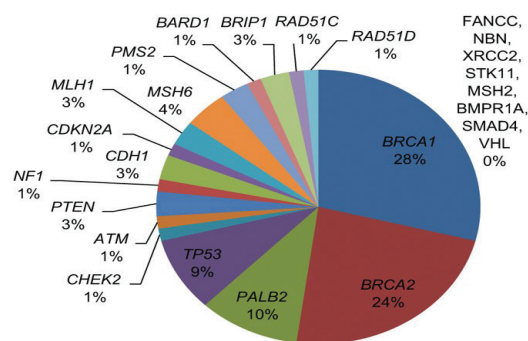
7. CHEK2	6. CDH1	5. StK11	4. PTEN	3. TP53	2. BRCA2	1. BRCA1
14. RAD51B	13. BRIP1	12. RAD51D	11. RAD51C	10. NBN	9. ATM	8. PALB2
21. CYP19A1	20. CTLA	19. CASP8	18. NF1	17. XRCC2	16. MRE11A	15. BARD1
			25. MAP3K1	24. LSP1	23. H19	22. FGFR2

مشاوره ژنتیک می‌تواند به افراد در درک خطراتی که به طور جدی آن‌ها را تهدید می‌کند و همچنین معرفی گزینه‌های آزمایشی در دسترس به آن‌ها کمک کند.

ژن‌های این لیست، تشبیه شده‌ترین ژن‌های مرتبط با سرطان پستان ارثی هستند، اما این امکان وجود دارد که ژن‌های بیشتری در آینده شناسایی شوند. همچنین شایان ذکر است که همه جهش‌ها در این ژن‌ها لزوماً با افزایش خطر ابتلا به سرطان پستان مرتبط نیستند.

بررسی آماری برخی از این ژن‌ها در جمعیت آسیایی در شکل شماره ۵ نشان داده شده است. شایان ذکر است که فهرست ژن‌های مرتبط با سرطان پستان ارثی با انجام تحقیقات جدید به طور مداوم در حال تغییر است. آزمایش‌های ژنتیکی معمولاً بر روی گروهی از ژن‌ها متمرکز می‌شود که به خوبی تشبیه شده‌اند تا خطر ابتلا را افزایش دهند، اما لیست دقیق ژن‌های آزمایش شده می‌تواند بر اساس سابقه شخصی و خانوادگی سرطان فرد متفاوت باشد.





شکل ۵: میزان فراوانی ژن‌های دخیل در سرطان پستان خانوادگی در آسیا

براساس آخرین آمار جهانی منتشر شده در سال ۲۰۱۶ چنانچه نشان داده شده است، با به ارث رسیدن جهش‌های ژنی احتمال بروز سرطان در فرد به شدت افزایش می‌یابد. در این تصویر اهمیت و فراوانی بالای شیوع جهش در ژن‌های BRCA1, BRCA2 در ابتلا به سرطان پستان به خوبی نمایش داده شده است (منبع شماره ۱۵).

### اقدامات درمانی سرطان پستان

امروزه روش‌های زیادی برای درمان سرطان پستان وجود دارد که از جمله آن‌ها می‌توان به جراحی، پرتو درمانی، شیمی درمانی، هورمون درمانی و اخیراً نانوتکنولوژی و ژن درمانی اشاره کرد. در کشورهای توسعه یافته به پیشرفت در غربالگری و تشخیص زود هنگام میزان مرگ و میر ناشی از سرطان پستان کاهش یافته است. در این کشورها، حدود ۹۰ درصد از زنانی که به تازگی مبتلا به سرطان پستان تشخیص داده شده‌اند، حداقل پنج سال زنده می‌مانند. تحقیقات در جهت توسعه برنامه‌های غربالگری و درمانی موثرتر ادامه دارد.

روش‌های متفاوتی برای درمان سرطان پستان در دسترس است. مناسب‌ترین گزینه درمانی به عوامل مختلفی از جمله مرحله پیشرفت، نوع سرطان پستان، وضعیت عمومی سلامت بیمار و ترجیحات آن‌ها بستگی دارد. برخی از رایج‌ترین درمان‌های سرطان پستان عبارت‌اند از:

**جراحی:** جراحی اغلب اولین خط درمان سرطان پستان است. هدف از جراحی برداشتن تومور و غدد لنفاوی آسیب دیده است. انواع مختلفی از جراحی برای سرطان پستان وجود دارد، از جمله لامپکتومی، ماستکتومی و جراحی غدد لنفاوی.

**پرتو درمانی:** در پرتو درمانی از پرتوهای پر انرژی برای از بین بردن سلول‌های سرطانی استفاده می‌شود. این درمان اغلب بعد از جراحی برای از بین بردن سلول‌های سرطانی باقی مانده در پستان یا غدد لنفاوی مجاور تجویز می‌شود.

**شیمی درمانی:** شیمی درمانی نوعی درمان سیستمیک است که از داروها برای از بین بردن سلول‌های سرطانی در سراسر بدن استفاده می‌شود. ممکن است قبل از جراحی برای کوچک کردن و کنترل تهاجم تومور یا بعد از جراحی برای از بین بردن سلول‌های سرطانی باقی مانده استفاده شود.

**هورمون درمانی:** هورمون درمانی اغلب برای درمان سرطان پستان که گیرنده هورمونی مثبت هستند استفاده می‌شود. اغلب در ترکیب با سایر درمان‌ها مانند جراحی یا پرتو درمانی استفاده می‌شود. این دارو درمانی با مسدود کردن هورمون‌هایی که باعث رشد سلول‌های سرطانی می‌شوند، نقش خود را ایفا می‌کند.

**ایمونوتراپی:** این درمان به سیستم ایمنی کمک می‌کند تا سلول‌های سرطانی را شناسایی و به آن‌ها حمله کند. این یک گزینه درمانی جدید برای سرطان پستان است و معمولاً در ترکیب با سایر درمان‌ها استفاده می‌شود.

**درمان هدفمند:** در این درمان از داروهایی استفاده می‌شود که به طور خاص سلول‌های سرطانی را هدف قرار می‌دهند و در عین حال سلول‌های سالم را حفظ می‌کنند. این درمان می‌تواند شامل داروهایی باشد که پروتئین HER2 را هدف قرار می‌دهد که در حدود ۲۰ درصد از سرطان‌های پستان گزارش می‌شود. درمان‌های هدفمند برای سرطان نوید اثر بخشی درمانی بالا با حداقل عوارض جانبی را می‌دهد که برخلاف شیمی درمانی فقط بر روی بافت خاص مورد نظر تأثیر می‌گذارد. توسعه موفقیت آمیز دارو مستلزم شناسایی مسیرهای مولکولی خاص سلول توموری است که هدف گیری آن‌ها منجر به پاسخ درمانی می‌شود. یک هدف مهم در انکولوژی بهبود شناسایی چنین اهداف و جمعیت بیماران مناسب برای این درمان قبل از آزمایش‌های بالینی تجربی بوده است. یکی از رویکردهای دستیابی به این هدف، توالی یابی جامع ژنوم سرطان است، که امروزه به دنبال در دسترس بودن توالی ژنوم انسانی و پیشرفت در فناوری‌های توالی یابی، در دسترس و قابل انجام است.



**ژن درمانی:** ژن درمانی نوعی درمان است که با هدف استفاده از ژن‌های مرتبط با سرطان پستان به ویژه ژن‌های پروتوانکوژن و سرکوبگر تومور و تغییر آن‌ها اقدام به درمان یا پیشگیری از سرطان پستان می‌کند. بر اساس دانش امروز، انواع استراتژی‌های ژن درمانی به عنوان درمان‌های جدید بالقوه برای درمان سرطان شناخته می‌شوند. این درمان سرطان پستان در مرحله آزمایشی قرار داشته و هنوز در دسترس عموم بیماران قرار نگرفته است. دو نوع اصلی ژن درمانی سرطان پستان عبارتند از:

**ژن درمانی برای سرطان پستان وراثتی:** این نوع ژن درمانی برای افراد دارای یک جایگاه ژنتیکی که خطر ابتلا به سرطان پستان را افزایش می‌دهد، طراحی شده است. درمان شامل معرفی یک نسخه سالم از ژن تغییر داده شده به سلول‌های بیمار برای جایگزینی با ژن ناکارآمد است.

**ژن درمانی برای سرطان پستان غیر وراثتی:** این نوع ژن درمانی به قصد هدف قرار دادن ژن‌های خاصی که در توسعه

سرطان پستان نقش دارند انجام می‌شود. این درمان می‌تواند شامل معرفی یک ژن جدید یا مسدود کردن فعالیت یک ژن که به رشد سلول‌های سرطانی کمک می‌کند باشد. با توجه به موفقیت محدود روش‌های درمانی موجود برای سرطان پستان، استراتژی‌های جایگزین و مکمل نیاز به توسعه دارند. در این راستا، چندین رویکرد ژن درمانی برای سرطان پستان ایجاد شده است. این رویکردها را می‌توان به شش دسته کلی: جبران جهش، شیمی درمانی مولکولی، ژن درمانی پیش آپوپتوزی، ژن درمانی ضد رگ‌زایی، تقویت ایمنی ژنتیکی و تعدیل ژنتیکی مقاومت، تقسیم کرد. حساسیت کارآزمایی‌های بالینی برای سرطان پستان برای ارزیابی ایمنی، سمیت و اثر بخشی آغاز شده‌اند. روش درمانی ترکیبی با ژن درمانی و شیمی درمانی یا پرتو درمانی نتایج امیدوار کننده‌ای را نشان داده است. انتظار می‌رود در آینده نزدیک با شناسایی اهداف و رویکردهای درمانی جدید و تحقق پیشرفت در طراحی ناقل، ژن درمانی نقش فزاینده‌ای در درمان بالینی سرطان پستان ایفا کند.

## References:

- 1- Arnold M, Morgan E, Rungay H, Mafra A, Singh D, Laversanne M, Vignat J, Gralow JR, Cardoso F, Siesling S, Soerjomataram I. Current and future burden of breast cancer: Global statistics for 2020 and 2040. *The Breast*. 2022 Dec 1;66:15-23.
- 2- Alam MS, Rahaman MM, Sultana A, Wang G, Mollah MN. Statistics and network-based approaches to identify molecular mechanisms that drive the progression of breast cancer. *Computers in Biology and Medicine*. 2022 Jun 1;145:105508.
- 3- Sharma GN, Dave R, Sanadya J, Sharma P, Sharma K. Various types and management of breast cancer: an overview. *Journal of advanced pharmaceutical technology & research*. 2010 Apr 1;1(2):109.
- 4- Polyak K. Breast cancer: origins and evolution. *The Journal of clinical investigation*. 2007 Nov 1;117(11):3155-63.
- 5- Vallian Borujeni S. Genetic diagnosis of cancer: diagnosis of mutations in BRCA1 and BRCA2 in breast cancer. *Laboratory & Diagnosis*. 2020 Nov 10;12(49):30-5.
- 6- Najafian-Najafabady A, Ebrahimi N, Vallian S. rs2682818/MiR-618 is a novel marker associated with increased risk of breast cancer in the Iranian population. *Archives of Biological Sciences*. 2021 Dec 15;73(4):457-63.
- 7- Sharma GN, Dave R, Sanadya J, Sharma P, Sharma K. Various types and management of breast cancer: an overview. *Journal of advanced pharmaceutical technology & research*. 2010 Apr 1;1(2):109.
- 8- Amaechi D, Ekpe IP, Yisa BN. A short Review of Recent Advances in Cancer Gene Therapy in relation to Chemotherapy for the Treatment of Breast and Prostate Cancer. *Journal of Applied Health Sciences and Medicine*. 2022 Jun 29;2(2):5-12.
- 9- Weigelt B, Geyer FC, Reis-Filho JS. Histological types of breast cancer: how special are they?. *Molecular oncology*. 2010 Jun 1;4(3):192-208.
- 10- Yoshida R. Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC): review of its molecular characteristics, screening, treatment, and prognosis. *Breast Cancer*. 2021 Nov;28(6):1167-80.
- 11- Yoshida R. Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC): review of its molecular characteristics, screening, treatment, and prognosis. *Breast Cancer*. 2021 Nov;28(6):1167-80.
- 12- Harvey-Jones EJ, Lord CJ, Tutt AN. Systemic Therapy for Hereditary Breast Cancers. *Hematology/Oncology Clinics*. 2023 Feb 1;37(1):203-24.
- 13- Zelli V, Compagnoni C, Capelli R, Cannita K, Sidoni T, Ficorella C, Capalbo C, Zazzeroni F, Tessitore A, Alesse E. Circulating microRNAs as prognostic and therapeutic biomarkers in breast cancer molecular subtypes. *Journal of personalized medicine*. 2020 Aug 22;10(3):98.
- 14- Kashyap D, Pal D, Sharma R, Garg VK, Goel N, Koundal D, Zaguia A, Koundal S, Belay A. Global increase in breast cancer incidence: risk factors and preventive measures. *BioMed research international*. 2022 Apr 18;2022.
- 15- Wong ES, Shekar S, Met-Domestici M, Chan C, Sze M, Yap YS, Rozen SG, Tan MH, Ang P, Ngeow J, Lee AS. Inherited breast cancer predisposition in Asians: multigene panel testing outcomes from Singapore. *NPI genomic medicine*. 2016 Jan 13;1(1):1-9.
- 16- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021 May;71(3):209-49.
- 17- Zendehtdel K. Cancer statistics in IR Iran in 2020. *Basic & Clinical Cancer Research*. 2020;12(4):159-65.

