

# بررسی عوامل خطر سرطان پستان به منظور انجام درمان جایگزینی با هورمون در زنان یائسه دریافت کننده کورتیکواستروئید

دکتر زهره پسران\*، دکتر عباس رضایی\*\*، دکتر رسول توکلی کیا\*\*\*، دکتر امیرحسین سیادت\*\*\*\*

## چکیده:

اساس درمان بعضی از بیماری های پوستی و تعدادی از بیماری های دیگر مثل بیماری های خود ایمنی استفاده از کورتیکواستروئید سیستمیک می باشد. این درمان سبب اوستئوپروز و عوارض دیگری به خصوص در خانم های یائسه می شود. درمان جایگزینی با هورمون (HRT=Hormone Replacement Therapy) به منظور پیشگیری و کاهش این عوارض در این گروه از بیماران توصیه شده است. در مقابل HRT سبب افزایش خطر ابتلا به سرطان پستان می شود. در این مطالعه با بررسی عوامل خطر سرطان پستان، عوامل مؤثر در به کارگیری یا عدم به کارگیری HRT در زنان یائسه دریافت کننده کورتیکواستروئید شناسایی گردید. این مطالعه از نوع گذشته نگر بود و در آن ۱۷۶ بیمار شناخته شده مبتلا به سرطان پستان توسط پاتولوژی انتخاب شدند و به همین تعداد افراد سالم به صورت تصادفی انتخاب گردیدند. اطلاعات لازم مربوط به این دو گروه از طریق مصاحبه حضوری و تکمیل پرسشنامه جمع آوری گردید و مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. طبق این مطالعه عوامل خطر ابتلاء به سرطان پستان به ترتیب اهمیت عبارت بودند از: سابقه فامیلی، یائسگی دیررس، تاخیر در اولین حاملگی، مدت کم شیردهی، تعداد فرزند کمتر از ۲ و عدم بارداری، در مورد سابقه سقط و سن اولین قاعدگی با خطر بروز سرطان پستان رابطه معنی داری یافت نشد. با توجه به نتایج حاصله توصیه می شود که از انجام HRT در بیماران یائسه دریافت کننده کورتیکواستروئید و دارای سابقه فامیلی مثبت سرطان پستان خودداری شود و در مورد فاکتورهای یائسگی دیررس، تاخیر در اولین حاملگی، مدت کم شیردهی تعداد فرزند کمتر از ۲ و عدم بارداری، HRT با احتیاط زیاد صورت گیرد.

واژه های کلیدی: سرطان پستان، HRT، کورتیکواستروئید، عامل خطر.

## مقدمه:

(۶). شکستگی مهرهها احتمالاً یکی از بزرگترین مشکلات ناشی از این درمان می باشد (۱۸). بر این اساس توصیه شده است که بهتر است در خانم های یائسه دریافت کننده کورتیکواستروئید جهت پیشگیری و محدود کردن چنین عوارضی از درمان جایگزینی با هورمون (HRT) استفاده نمود (۳،۹،۱۱،۱۶). HRT نه تنها باعث کاهش بروز عوارض قلبی عروقی در زنان می گردد بلکه سبب کاهش استئوپروز نیز می شود. با توجه به اینکه زنان یائسه

اساس درمان بسیاری از بیماری های درماتولوژی، روماتولوژی و نورولوژی می تواند با استفاده از کورتیکواستروئیدهای سیستمیک به مدت طولانی باشد. با وجود فواید زیاد چنین درمانی ممکن است این نوع درمان منجر به عوارض زیادی از جمله استئوپروز (۱۰) و مشکلات قلبی-عروقی به میزان قابل توجهی گردد. خطر شکستگی استخوان هیپ در بیمارانی که از این داروها استفاده کرده اند، ۲ برابر افراد نرمال گزارش شده است

\*استادیار گروه ایمنی شناسی-دانشگاه علوم پزشکی-اصفهان-دانشکده پزشکی-گروه ایمنی شناسی-تلفن: ۷۹۲۲۴۲۸-۰۳۱۱ (مؤلف مسئول).

\*\*\* استادیار گروه پوست -دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد.

\*\*دانشیار گروه ایمنی شناسی - دانشگاه علوم پزشکی اصفهان.

\*\*\*\* استادیار گروه پوست - دانشگاه علوم پزشکی اصفهان.

گروه مورد-شاهد پرداختند و نتایج به دست آمده، توسط هریک از پرسشگران با بقیه از لحاظ همگنی مورد مقایسه قرار گرفتند. اطلاعات لازم توسط پرسشگران در فرم‌های مخصوص وارد گردید. سپس این اطلاعات توسط نرم‌افزار SPSS و با کمک روش‌های آماری مانند مقایسه میانگین‌ها و تعیین Odd's Ratio مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. میزان‌های P کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شدند. در مورد بررسی هر عامل خطر، اثر مخدوش کننده سایر عوامل خطر در زمان تجزیه و تحلیل تا حد ممکن حذف گردید.

### نتایج :

در این مطالعه عوامل خطر بررسی شده شامل موارد سن، سن اولین حاملگی، بارداری یا عدم آن، سن یائسگی، سابقه فامیلی، طول مدت شیردادن، تعداد فرزندان، سابقه سقط، سن اولین قاعدگی بودند که در ذیل شرح داده شده‌اند .

جدول شماره ۱ نشان می‌دهد که در میانگین سن افراد دارای سرطان پستان و گروه شاهد از لحاظ آماری اختلاف معنی‌داری وجود ندارد. همچنین می‌توان مشاهده نمود که ۶/۳ درصد از زنان دارای سرطان پستان، فاقد حاملگی ترم بودند. در حالی که این میزان در افراد گروه

### جدول شماره ۱: مقایسه زنان مبتلا به سرطان پستان با

گروه شاهد

میزان سابقه فامیلی	سن	فقدان حاملگی
سرطان پستان در اقوام درجه ۱		ترم
گروه بیمار	۴۹±۱۱/۳	٪۶/۳
گروه شاهد	۴۷±۱۱/۴	٪۴

$$*Odd's Ratio = ۳/۰۶$$

بین گروه شاهد و مورد از نظر سن اختلاف آماری وجود ندارد.

دریافت کننده کورتیکواستروئید سیستمیک در معرض خطر مضاعف پیدایش این عوارض هستند HRT جایگاه ویژه‌ای در پیشگیری از این مشکلات دارد .

سرطان پستان ۳۰ درصد از موارد جدید سرطان را در زنان تشکیل می‌دهد (۱۴). احتمال ایجاد سرطان پستان در طول عمر زنان در حال حاضر حدود ۱۲/۵ درصد می‌باشد و از تقریباً هر ۸ زن ۱ نفر به سرطان پستان دچار می‌شود (۱۷). این بیماری، اولین علت مرگ ناشی از سرطان را در زنان تشکیل می‌دهد (۱۵)، در حالی که در مردان نادر می‌باشد (۱).

بنابراین با توجه به ریسک بالای ایجاد سرطان پستان در زنان و افزایش احتمال این خطر با استفاده از HRT (۳) لازم است قبل از شروع HRT حتی در زنان یائسه‌ای که تحت درمان با کورتیکواستروئید نیستند این افراد را از نظر عوامل خطر پیدایش سرطان پستان به طور کامل مورد ارزیابی قرار داد. نظر به اینکه عوامل خطر سرطان پستان در هر جامعه نسبت به جامعه دیگر می‌تواند متفاوت باشد، در این مطالعه سعی شده است با ارزیابی میزان خطر زایی هر یک از عوامل خطر سرطان پستان، عوامل مؤثر در به کارگیری یا عدم به کارگیری HRT در زنان یائسه مصرف کننده کورتیکواستروئید شناسایی گردد.

### مواد و روشها :

در این مطالعه، ۱۷۶ بیمار مبتلا به سرطان پستان که ابتلای آنها توسط متخصصین پاتولوژیست در بیمارستان سیدالشهداء اصفهان به اثبات رسیده بود انتخاب شدند. به ازای هر فرد مبتلا به سرطان پستان حداقل یک فرد به عنوان شاهد از محدوده جغرافیایی محل سکونت مورد با اختلاف سنی ۲± سال به صورت تصادفی انتخاب گردید.

سه پرسشگر به طور جداگانه از طریق مصاحبه حضوری و تکمیل پرسشنامه به جمع‌آوری اطلاعات از دو

معنی داری بین تعداد سقط و سرطان پستان یافت نشد. همچنین رابطه معنی داری بین سن اولین قاعدگی و این نوع از سرطان یافت نشد. رابطه معنی داری بین سابقه برخورد با اشعه X در حین رادیوگرافی و ریسک سرطان پستان به دست نیامد.

### بحث:

اعتقاد بر این است که HRT طول عمر زنان یائسه را افزایش می دهد (۱۲). در مورد زنانی که حداقل یک عامل خطر برای بیماری های کرونری قلب (CHD) دارند، حتی اگر سابقه سرطان پستان در فامیل درجه اول خود داشته باشند، HRT سبب افزایش طول عمر می شود (۱۲).

کورتیکواستروئیدهای سیستمیک سبب افزایش آترواسکلروزیس و خطر بیماری های کرونری قلب می شوند و از طریق سرکوب ساخت استخوان منجر به افزایش استئوپروز و شکستگی های پاتولوژیک می گردند (۳،۶). بنابراین استفاده از HRT در زنان یائسه دریافت کننده کورتیکواستروئید الزامی به نظر می رسد. به هر جهت نباید خطر سرطان پستان را از نظر دور داشت.

بدین دلیل ارائه یک سری توصیه بر اساس آمارهای اپیدمیولوژیک در رابطه با عوامل خطر سرطان پستان می تواند در عدم تجویز HRT در افرادی که در معرض خطر بالایی از نظر سرطان پستان قرار دارند مفید باشد.

برای بهتر مشخص شدن میزان ارتباط هر یک از عوامل خطر سرطان پستان این عوامل را می توان بر حسب Odd's Ratio به صورت قراردادی به سه دسته high (قوی) ( $1.5 < OR < 2.5$ ) (متوسط) moderate ( $OR > 2.5$ )، low (ضعیف) ( $1 < OR < 1.5$ ) تقسیم می شوند.

در مورد تأخیر سن اولین حاملگی به عنوان یک عامل خطر، تحقیقات قبلی نتایج متناقضی را نشان داده

شاهد ۴ درصد بود. در مورد سابقه فامیلی سرطان پستان، در زنان دچار سرطان پستان میزان سابقه فامیلی سرطان پستان در اقوام درجه اول بیماران ۵/۳ درصد بود که این میزان از افراد گروه شاهد ۰/۸ درصد بود (جدول شماره ۱). میزان OR در بیمارانی که دارای سابقه فامیلی سرطان پستان بودند ۳/۰۶ ( $CI = ۱/۱۲ - ۸/۳۴$ ) و ۱/۹۵ ( $CI =$ ) بود.

در مورد زنانی که اولین حاملگی ترم خود را بعد از سن ۲۰ سالگی داشته اند در مقایسه با زنانی که اولین حاملگی خود را قبل از این سن داشته اند، میزان Odd's Ratio برابر با ۲/۴۰ ( $CI = ۱/۵۲ - ۳/۸$ ) و ۱/۹۵ ( $CI =$ ) بود. در مورد زنانی که هرگز بچه دار نشده بودند، میزان OR برابر ۱/۶۰ ( $CI = ۰/۶۶ - ۳/۸۵$ ) و ۱/۹۵ ( $CI =$ ) بود.

برای زنانی که در سنین بعد از ۵۰ سالگی یائسه شده بودند میزان OR برابر ۲/۷ ( $CI = ۱/۲۶ - ۵/۸$ ) و ۱/۹۵ ( $CI =$ ) بود. میزان کای دو برای تفاوت بین یائسه شدن بعد از ۵۰ سال و قبل از آن ۶/۸۴ با  $df=1$  و  $P=0/009$  بود. ۵۰/۶ درصد بیماران بعد از سنین یائسگی دچار سرطان پستان شده بودند و ۴۹/۹ درصد بیماران قبل از سنین یائسگی دچار این بیماری شده بودند شایع ترین گروه سنی که دچار سرطان پستان شده بودند، گروه سنی ۴۹-۴۰ سال بودند و بعد از آن گروه سنی ۵۹-۵۰ سال قرار داشت.

در مورد کل مدت شیردادن از طریق پستان، میانگین کل شیر دادن در گروه دارای سرطان پستان ۷۵/۹۸ ماه با انحراف معیار ۵۲ ماه و در مورد گروه خانم های فاقد سرطان ۸۷/۴۷ ماه با انحراف معیار ۵۵ ماه بود. میزان OR در بیمارانی که به طور کلی کمتر از ۲۴ ماه به فرزندان خود شیر داده بودند در مقایسه با گروهی که بیشتر از ۲۴ ماه به فرزندان خود شیر داده بودند ۱/۹۳ ( $CI = ۱/۰۲۳ - ۳/۶۷$ ) و ۱/۹۵ ( $CI =$ ) بود.

برای مادرانی که تعداد فرزند آنها ۱ یا ۲ بود نسبت به مادرانی که تعداد بیشتری فرزند داشتند، میزان OR برابر ۱/۷۴ ( $CI = ۰/۹۹۴ - ۳/۰۶$ ) و ۱/۹۵ ( $CI =$ ) بود. رابطه

است. Colditz GA رابطه‌ای بین سن اولین حاملگی و ریسک سرطان پستان یافت نموده است (۵). در تحقیق دیگری که توسط Ramon JM انجام شد، نشان داده شده است در زنانی که اولین حاملگی آنها بعد از ۳۰ سالگی است در مقایسه با زنانی که سن اولین حاملگی آنها قبل از ۲۰ سالگی است ریسک سرطان پستان افزایش می‌یابد (۱۵). نتایج این تحقیق بیانگر این موضوع است که زنانی که در سنین زیر ۲۰ سالگی حامله شده‌اند دارای ریسک کمتری برای ایجاد سرطان پستان در مقایسه با زنانی هستند که در سنین پس از ۲۰ سال اولین تجربه حاملگی خود را داشته‌اند. میزان OR برای این عامل خطر ۲/۴ بود. لذا به نظر می‌رسد که در زنان یائسه دریافت کننده کورتیکواستروئید که دارای این فاکتور خطر به همراه ریسک فاکتور دیگری هستند، عدم استفاده از HRT معقول به نظر می‌رسد.

عامل خطر دیگر بررسی شده، سابقه بارداری شدن در مقایسه با سابقه عدم حاملگی است. در مطالعه‌ای که توسط در سال ۲۰۰۰ بر روی بیماران مبتلا به سرطان پستان انجام شده است، سابقه عدم زایمان به عنوان یک عامل خطر برای ایجاد سرطان پستان مطرح شده است. در مطالعه انجام شده توسط این محقق بیان شده است که ۳۰ درصد بیماران فاقد سابقه حاملگی بوده‌اند (۵). در این مطالعه نشان داده شده است که میزان OR در این افراد ۶/۱ می‌باشد و ۳/۶ درصد از زنان دارای سرطان پستان فاقد حاملگی ترم بوده‌اند. بنابراین احتمالاً نولی پارا (nullipara) بودن به عنوان یک ریسک فاکتور متوسط عمل می‌کند و درمورد زنان دریافت کننده کورتیکواستروئید که علاوه بر این ریسک فاکتور دارای عامل خطر دیگری هستند توصیه به عدم استفاده از HRT مهم است.

یکی دیگر از عوامل خطر یائسگی دیررس یا یائسگی بعد از ۵۰ سالگی است. این عامل در سایر

مطالعات نیز به عنوان یک عامل خطر مؤثر در ایجاد سرطان پستان مطرح شده است (۱۵، ۱۷). با توجه به این که میزان OR برای این فاکتور ۲/۷ بوده لذا این ریسک فاکتور به عنوان یک عامل خطر متوسط در نظر گرفته شد.

در مورد سابقه فامیلی سرطان پستان به عنوان یک فاکتور خطر مهم مدارک زیادی وجود دارد. در مطالعه‌ای که توسط McCredie MR در سال ۱۹۹۸ انجام شد، سابقه فامیلی سرطان پستان در فامیل درجه اول، به عنوان مهم ترین ریسک فاکتور در نظر گرفته شده است. خطر نسبی ایجاد سرطان پستان در افراد دارای سابقه فامیلی سرطان پستان در فامیل درجه اول ۳/۳ بیان شده است (۱۳). احتمال می‌رود که ۵ درصد موارد سرطان پستان ارثی هستند (۸). در این مطالعه میزان OR برابر ۳/۰۶ بود که نشانگر عامل خطر مهمی برای ایجاد سرطان پستان است. با توجه به این مطلب توصیه می‌شود در کلیه بیماران کاندید HRT، شرح حال دقیقی از سابقه سرطان پستان در فامیل درجه اول بیمار گرفته شود و در صورت مثبت بودن این سابقه، استفاده از HRT شدیداً منع شود.

عامل دیگر سابقه شیردهی می‌باشد. به نظر می‌رسد شیردهی و طول مدت آن اثر محافظت کننده برای ابتلاء به سرطان پستان دارد. در مطالعه ما میزان OR در بیمارانی که کمتر از ۲۴ ماه به فرزندان خود شیر داده بودند در مقایسه با گروهی که بیشتر از ۲۴ ماه به فرزندان خود شیر داده بودند ۱/۹۳ بود. بنابراین طول مدت کم شیردهی یک فاکتور خطر متوسط به نظر می‌رسد.

عامل دیگر بررسی شده اثر تعداد فرزندان بر روی خطر سرطان پستان بود که نشان داده است داشتن بیش از ۴ فرزند سبب کاهش ریسک سرطان پستان می‌شود (۵). که مشابه نتایج به دست آمده در این تحقیق است و مشخص شد که تعداد فرزندان بیشتر از ۲ نفر، سبب کاهش ریسک سرطان پستان می‌شود (OR، ۱/۷۴). البته این اثر در مقایسه

بررسی شوند و در صورتی که این عوامل خطر سبب بالا رفتن خطر سرطان پستان به میزان زیادی شود، از HRT در آنها خودداری نمود.

هر چند که در این مطالعه در مورد بعضی عوامل خطر مانند سقط و سن اولین قاعدگی رابطه معنی داری یافت نشد ولی با توجه به اینکه این عوامل در سایر مطالعات به عنوان عامل خطر سرطان پستان مطرح شده‌اند، لذا توصیه می‌شود در انتخاب HRT به عنوان پیشگیری از عوارض درمان با کورتون، این عوامل نیز مد نظر قرار گیرند.

### تشکر و قدردانی:

بدینوسیله از تمام کسانی که در این پژوهش ما را یاری رساندند تشکر و قدردانی می‌گردد.

با سایر فاکتورهای خطر تأثیر نسبتاً کمی داشت و توصیه به عدم انجام HRT در افراد دارای این فاکتور خطر همراه با سایر عوامل خطر، امری منطقی به نظر می‌رسد.

در بعضی از مطالعات القاء سقط به عنوان یک عامل خطر سرطان پستان در نظر گرفته شده است (۴). در این مطالعه رابطه معنی داری بین القاء سقط و سرطان پستان بدست نیامد. لذا مطالعه بیشتر در مورد ارتباط این دو عامل ضرورت دارد.

در این مطالعه رابطه معنی داری بین سرطان پستان و سن اولین قاعدگی بدست نیامد. لذا احتمالاً این عامل به عنوان یک عامل خطر سرطان پستان مطرح نمی‌باشد، مطالعه بیشتری در این مورد توصیه می‌شود.

با در نظر گرفتن کلیه عوامل فوق توصیه می‌شود که در بیمارانی که به علت مصرف کورتیکواستروئید کاندید دریافت HRT هستند، کلیه عوامل خطر بیمار

### References:

1. Alberg AJ. Epidemiology, prevention, and early detection of breast cancer. *Curr Opin Oncol*, 11(6): 435-41, 1999.
2. Armando E. Giuliano. Breast cancer. In: Jonathon S. Berek. *Novak's Gynecology: From Lippincott Williams & Wilkins*. NewYork: USA, 12<sup>th</sup> ed. 1283, 1996.
3. Bilimoria MM. Estrogen replacement therapy and breast cancer. *Ann Surg Oncol*; 6(2): 200-7, 1999.
4. Brind J. Induced abortion as an independent risk factor for breast cancer. *J Epidemiol Community Health*, 50(5): 481-96, 1996.
5. Colditz GA. Risk factors for breast cancer according to family history of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 88(6): 365-71, 1996.
6. Cooper C.; Copland C.; Mitchell M. Rheumatoid arthritis, corticosteroid therapy and hipfracture. *Ann Rheum Dis*, 54: 49-52, 1995.
7. Col NF.; Karas RH. Patient-specific decisions about hormone replacement therapy in Postmenopausal women under corticosteroid treatment. *JAMA*, 277(14): 1140-7, 1997.
8. Cornelisse CJ. Genes responsible for familial breast cancer. *Pathol Res Pract*, 192(7): 684-93, 1996.
9. Eastell R. Management of corticosteroid induced osteoporosis. *J Intern Med*, 237: 439-47, 1995.
10. Gordon H. Williams. Disease of the adrenal cortex. In: Fauci A. *Harrison's Principles of Internal Medicine: From McGraw Hill Company*. NewYork: USA, Vol.2. 14<sup>th</sup> ed. 2055-6, 1998.
11. Lukert BP.; Raisz LG. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. *Ann Intern Med*, 112: 352-64, 1990.
12. Lukert BP.; Johnson BE.; Robinson RG. Estrogen and progesterone replacement therapy reduces glucocorticoid-induced bone loss. *J Bone Miner Res*, 7: 1063-9, 1992.

13. McCredie MR. Breast cancer in Australian women under the age of 40. *Cancer Causes Control*, 9(2): 189-98, 1998.
14. Philip I. Haigh. Disease sites. In: Jonathan S. Berek. *Practical Gynecologic Oncology: From Lippincott Williams & Wilkins*. New York: USA, 3<sup>rd</sup> ed. 648, 2000.
15. Ramon JM. Age at first full-term pregnancy, lactation and parity and risk of breast cancer. *Eur J Epidemiol*, 12(5): 449-53, 1996.
16. Reid IR. Pathogenesis and treatment of steroid osteoporosis. *Clin Endocrinol*, 30: 83-103, 1989.
17. Robert H. The breast. In: Speroff L. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility: From WB Saunders Company*. Philadelphia: USA, 6<sup>th</sup> ed. 612-13, 1999.
18. Walsh LJ. Use of oral corticosteroids in the community and the prevention of secondary osteoporosis: a cross sectional study. *BMJ*, 10: 344-6, 1996.
19. Wolff MS. Breast cancer risk and environmental exposures. *Environ Health Perspect*, 105 suppl 4: 891-6, 1997.