

## بررسی رابطه هورمون درمانی جایگزین با تغییرات بافت پستان در ماموگرافی

دکتر مارینا پورافکاری<sup>۱\*</sup>، دکتر سارا قرجه<sup>۲</sup>، مهندس ناصر ولایی<sup>۳</sup>

### چکیده

**سابقه و هدف:** این تحقیق با توجه به شیوع بالای تغییرات بافت پستان در ماموگرافی، شیوع زیاد سرطان پستان و اهمیت اتیولوژیک آن و گزارش‌های متفاوت از نقش هورمون درمانی جایگزین با بروز سرطان پستان و به منظور تعیین رابطه هورمون درمانی جایگزین و گروه شاهد آنها با تغییرات بافتی پستان در ماموگرافی انجام شد.

**مواد و روش‌ها:** تحقیق با طراحی همگروهی تاریخی بر روی تعداد ۶۶ نفر مواجهه با هورمون درمانی جایگزین و ۱۳۰ نفر گروه شاهد مشابه شده آنها انجام گرفت. سن افراد ۳۹ تا ۶۵ سال و متوسط سنی ۵۴/۴+۳/۷ بود. افراد دوگروه جهت غربالگری سرطان پستان مراجعه کردند و ماموگرافی به وسیله رادیولوژیست و با استفاده از دستگاه *Planmed sophie* انجام شد و تغییرات بافت پستان شامل تراکم و تغییرات فیبروکیستیک در دوگروه تعیین شد و با آماره های مجذور کای مورد قضاوت قرار گرفت. خطر نسبی و خطر متناسب نیز تعیین شد.

**یافته‌ها:** افراد دوگروه به لحاظ مراجعه به یک بیمارستان، سن و علت مراجعه مشابه بودند. افزایش تراکم در گروه شاهد ۱۸/۴ درصد و در گروه مواجهه یافته ۳۹/۴ درصد بود ( $P < ۰/۰۰۰۵$ ). تغییرات فیبروکیستیک در گروه شاهد ۷/۷ درصد و در گروه مورد ۱۲/۱ درصد بود ( $P < ۰/۳$ ).

**نتیجه گیری:** به نظر می‌رسد که هورمون درمانی جایگزین احتمال بروز تراکم بالای پستان در ماموگرافی را افزایش می‌دهد.

**واژگان کلیدی:** تغییرات فیبروکیستیک، هورمون درمانی جایگزین، پستان متراکم

### مقدمه

بزرگ، به دلیل مشکل بودن تشخیص تومور با حدود نامشخص و محو بودن در زمینه تراکم و غیرهموزن کاهش می‌یابد (۵). دیگر اینکه مطالعاتی وجود دارد که نشان می‌دهد خطر سرطان پستان در زنانی که پستان متراکم دارند چهار تا شش برابر بیشتر است (۹-۶). اگر به دلیل تغییرات نسج پستان و وجود پستان متراکم تشخیص زودرس انجام نشود، بیمار در مراحل پیشرفته و گاهی غیر قابل درمان مراجعه می‌کند که عوارض شناخته شده دارد (۱۰).

سرطان پستان بعد از سرطان ریه شایع‌ترین علت مرگ ناشی از سرطان در زنان است. در حال حاضر و در ۵۰ سال گذشته سرطان پستان از نظر بروز سیر بالارونده داشته است. هر ساله ۳۰ - ۲۵ مورد مرگ از هر ۱۰۰۰۰۰ زن مربوط به سرطان پستان اتفاق می‌افتد. از جمله مواردی که ممکن است تغییرات بافتی پستان ایجاد کند هورمون درمانی جایگزین (HRT) است. امروزه انجام HRT بسیار مورد بحث است. مطالعات نشان داده‌است که HRT همراه با کاهش

تغییرات بافت پستان از نظر ماموگرافیک به صورت پستان‌های متراکم ظاهر می‌شود و تغییرات فیبروکیستیک با افزایش سن کاهش می‌یابد. تراکم پستان در ماموگرافی در واقع بیانگر نسبت بافت فیبروگلاندولار به چربی است. در دوران یائسگی و با بالا رفتن سن، نسبت چربی در پستان افزایش می‌یابد و باعث می‌شود پستان‌ها در ماموگرافی کمتر رادیومترک باشند (۲-۱). هر چه میزان چربی بافت پستان بیشتر باشد تومور که تراکم مایع و نسج نرم دارد، آسان‌تر تشخیص داده می‌شود، بنابراین دقت ماموگرافی در تشخیص زودرس سرطان پستان با افزایش سن بالا می‌رود (۳).

در حال حاضر ماموگرافی مناسب‌ترین روش تشخیص زودرس سرطان پستان و غربالگری سرطان پستان است (۴). درباره تراکم پستان و خطر سرطان پستان دو نکته مجزا وجود دارد، یکی اینکه در پستان‌هایی که هتروژن یا کاملاً متراکم هستند، حساسیت ماموگرافی نه تنها برای تشخیص زودرس، بلکه حتی در تومورهای

\*۱. نویسنده مسؤول: استادیار، گروه رادیولوژی، بیمارستان طالقانی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی. آدرس برای مکاتبه: تهران، اوین، خیابان تابناک، بیمارستان طالقانی،

بخش رادیولوژی

۲. پزشک عمومی

۳. عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

فیبروکیستیک گذاشته شد (۱۲). یافته‌های ماموگرافیک در فرم اطلاعاتی دیگری ثبت شد. داده‌های فرم‌های اطلاعاتی ۱ و ۲ طبقه‌بندی و استخراج گردید و نقش جایگزینی هورمونی با بروز تغییرات ماموگرافیک به صورت پستان متراکم و نیز تغییرات فیبروکیستیک مورد قضاوت آماری قرار گرفت. خطر نسبی (RR) و خطر منتسب (AR) هورمون درمانی جایگزین با بروز تغییرات بافت پستان در نمونه‌ها تعیین و با احتمال ۹۵ درصد در جامعه برآورد شد.

### یافته‌ها

بررسی بر روی ۱۹۶ نفر زن یائسه انجام شد. از این بین ۶۶ نفر HRT می‌شدند که به عنوان گروه مورد انتخاب شدند. حداقل سن این گروه ۳۹ سال و حداکثر ۶۵ سال و در سنین  $54 \pm 3/7$  سال بودند. ۱۳۰ نفر دیگر به عنوان گروه شاهد انتخاب شدند که حداقل سن این گروه ۴۰ سال و حداکثر ۸۰ سال و در سنین  $51/3 \pm 4/2$  سال بودند. دواگروه به این ترتیب مشابه بوده و اختلاف آنها از نظر سن به لحاظ آماری معنی‌دار نبود. توزیع نمونه‌ها بر حسب افزایش تراکم پستان در جدول ۱ ارایه شده است و نشان می‌دهد که در گروه شاهد  $18/4$  درصد و در گروه مورد  $39/4$  درصد افزایش تراکم پستان داشته‌اند و آزمون نشان داد که این اختلاف به لحاظ آماری معنی‌دار است ( $P < 0/0005$ ) و اگر زنان یائسه HRT شوند احتمال بروز افزایش تراکم پستان به میزان  $2/1$  برابر نسبت به گروه شاهد بیشتر می‌شود ( $RR=2/1$ ). میزان واقعی این افزایش خطر با احتمال ۹۵ درصد از حداقل  $1/4$  تا حداکثر  $3/2$  در جامعه برآورد می‌گردد ( $P < 0/05$ ) و AR دریافت برای بروز افزایش تراکم پستان ۲۱ درصد است.

#### جدول ۱- توزیع وضعیت تراکم پستان به تفکیک وضعیت انجام

افزایش تراکم HRT	HRT	
	نداشته تعداد(%)	داشته تعداد(%)
نداشته	۱۰۶ (۸۱/۶)	۲۴ (۱۸/۴)
داشته	۴۰ (۶۰/۶)	۲۶ (۳۹/۴)

#### جدول ۲- توزیع نمونه مورد بررسی بر حسب تغییرات فیبروکیستیک

تغییرات فیبروکیستیک HRT	به تفکیک وضعیت HRT	
	نداشته تعداد(%)	داشته تعداد(%)
نداشته	۱۲۰ (۹۲/۳)	۱۰ (۷/۷)
داشته	۵۸ (۸۷/۹)	۸ (۱۲/۱)

خطر بیماری‌های قلبی - عروقی و کاهش میزان بروز استئوپروز در زنان است. از سوی دیگر HRT می‌تواند خطر سرطان‌های اندومتر و پستان را افزایش دهد (۱۱). در مورد نقش HRT در ایجاد تغییرات بافتی پستان به صورت پستان‌های متراکم تغییرات فیبروکیستیک اختلاف نظر وجود دارد. در برخی مقالات گزارش شده است که این رابطه وجود دارد (۱۷-۱۲) و برخی ارتباطی ندیده‌اند یا نقش کم‌رنگی از آن را نشان داده‌اند (۱۸). با توجه به اینکه هنوز در کشور ما HRT در برخی مراکز یا توسط برخی پزشکان پیشنهاد می‌شود و با توجه به اهمیت سرطان پستان و به منظور تعیین رابطه انجام HRT و عدم انجام آن (گروه شاهد) با بروز تغییرات بافت پستان در ماموگرافی، این تحقیق بر روی زنانی که جهت تشخیص زودرس ماموگرافیک سرطان پستان به بخش تصویربرداری بیمارستان کسری در طی سال‌های ۱۳۸۱-۱۳۷۹ مراجعه کرده بودند، انجام گرفت.

### مواد و روش‌ها

این تحقیق با طراحی همگروهی تاریخی انجام گرفت. گروه مورد زنان یائسه بودند که سابقه مصرف HRT را حداقل از یک سال قبل از مراجعه داشتند و گروه شاهد کسانی بودند که اولاً سابقه انجام HRT نداشته‌اند و ثانیاً به لحاظ سن و یائسه بودن و وضعیت اقتصادی و اجتماعی (مراجعه به یک بیمارستان) مشابه گروه مورد بوده‌اند. انجام هورمون درمانی جایگزین با اظهار بیمار و نام بردن نوع داروی مصرفی توسط ایشان مشخص شد. کسانی که سابقه جراحی پستان، مصرف مداوم داروهای هورمونی دیگر، سابقه سرطان پستان، شیمی درمانی یا رادیوتراپی داشته‌اند از مطالعه خارج شدند. اطلاعات به صورت پرسشنامه که توسط بیمار با نظارت تکنیسین رادیولوژی تکمیل می‌شد جمع آوری شد و بیماران از انجام طرح اطلاع و رضایت داشتند. برای هر بیمار بدون اطلاع از انجام HRT ماموگرافی با دستگاه: Planmed Sophie ساخت فنلاند در نماهای استاندارد Mediolateraloblique (MLO) و Craniocaudal (CC) بر روی فیلم مخصوص ماموگرافی آگفا با مشخصات Mamoray HDR B۲۶۴۰ Belgium انجام شد. شرایط تصویربرداری توسط دستگاه با توجه به اندازه پستان به صورت خودکار تعیین می‌شد. برای کسانی که افزایش تراکم یا غیر یکنواخت در پستان‌ها داشتند تشخیص پستان متراکم و برای کسانی که افزایش تراکم همراه ندولاریته و ضخیم شدن نمای ترابکولار داشتند بر اساس معیارهای BIRADS تشخیص تغییرات

HRT جلوگیری از استروپروز است و نقش آن در جلوگیری از دمانس نامعین است و با افزایش خطر بیماری‌های کرونری قلب و سکتة مغزی و سرطان تخمدان ارتباط دارد (۲۰ و ۲۱). استروژن عامل رشد مجاری و پروژسترون تحریک کننده رشد و تکامل لبول‌های پستان است. در زمان یائسگی سطح این هورمون‌ها کاهش می‌یابد و منجر به تحلیل مجاری و لبولها و جایگزینی آنها با بافت چربی می‌شود. HRT این روند را برعکس می‌کند و منجر به رشد مجاری و لبول‌ها و در نتیجه افزایش تراکم در تصاویر ماموگرافی می‌شود (۱۹).

مطالعه حاضر به دلیل شرایط موجود محدودیت‌هایی داشته است. مطالعه از نوع همگروهی کلاسیک نبوده بلکه همگروهی تاریخی بوده است. مدت انجام HRT برای افراد نمونه مدنظر قرار نگرفته است و شدت تراکم پستان‌ها و درجه بندی میزان تراکم نیز لحاظ نشده است. ولی مطالعه از نظر تعداد نمونه و تعداد افراد شاهد خصوصاً به دلیل اینکه از نظر سنی، اجتماعی و اقتصادی یکسان سازی شده‌اند و رادیولوژیست تفسیر کننده از سابقه HRT در افراد اطلاعی نداشته است و تمامی ماموگرافی‌های با یک دستگاه و توسط فرد واحدی و با شرایط یکسان انجام شده است ارزشمند بوده است. همچنین به لحاظ اینکه این بررسی تاکنون بر روی زنان ایرانی انجام نشده یا اگر شده هنوز منعکس نشده است حایز اهمیت است. در این بررسی نشان داده شد که بین HRT و افزایش تراکم پستان‌ها در ماموگرافی رابطه وجود دارد ولی تأیید این رابطه مستلزم انجام کارآزمایی بالینی است که به لحاظ اخلاقی انجام آن مورد سؤال است. بهتر است قبل از HRT ماموگرافی انجام شود و گروه‌ها به طور تصادفی به دو گروه مصرف کرده و مصرف نکرده تقسیم شود و HRT به مدت طولانی انجام شود و مجدداً ماموگرافی‌ها مورد ارزیابی قرار گیرند که فرآیند زمان‌بر و پرهزینه‌ای دارد.

نقش HRT با بروز تغییرات فیبروکیستیک در جدول ۲ ارایه شده است. بر طبق جدول زنانی که HRT نشده‌اند ۷/۷ درصد تغییرات فیبروکیستیک داشته‌اند و زنانی که HRT شده‌اند ۱۲/۱ درصد این تغییرات را نشان داده‌اند. آزمون نشان می‌دهد که این اختلاف به لحاظ آماری معنی‌دار نیست ( $P < 0.03$ ). به عبارتی احتمال بروز تغییرات فیبروکیستیک در کسانی که HRT شده‌اند ۱/۷ برابر نسبت به گروه شاهد افزایش می‌یابد ( $RR = 1/6$ ) و نیز میزان قابلیت تعمیم پذیری در جامعه را نداشته است. در ضمن AR افزایش تغییرات فیبروکیستیک برابر ۴/۴ درصد بوده است.

## بحث

این تحقیق نشان داد که هورمون درمانی جایگزین احتمال بروز پستان متراکم را افزایش می‌دهد و با بروز تغییرات فیبروکیستیک ارتباط آماری معنی‌دار ندارد. این یافته در مطالعات دیگری مورد تأیید قرار گرفته است. یک مطالعه نشان داده است که ۱۷ تا ۲۷ درصد زنانی که HRT می‌شوند دچار پستان متراکم در ماموگرافی می‌شوند (۱۲). در پژوهش دیگری در ۲۰۰۳، HRT به عنوان عاملی که با افزایش تراکم پستان دقت ماموگرافی را تحت تأثیر قرار می‌دهد معرفی شده است (۱۴). از طرفی مطالعاتی وجود دارند که این رابطه را ندیده‌اند یا رابطه را مشروط به عللی پیدا کرده‌اند، از جمله مطالعه‌ای در ۲۰۰۲ نشان داد که پستان متراکم با مصرف استروژن ارتباطی ندارد و فقط با داروهای ترکیبی استروژن و پروژسترون ارتباط دارد (۱۸). با توجه به اینکه تراکم پستان و تفسیر رادیولوژیک آن به عوامل متعددی از جمله سن نمونه مورد مطالعه، مدت زمان انجام HRT، نوع داروی مصرفی، نوع مواد غذایی مصرفی، فرد تفسیر کننده ماموگرام، نوع دستگاه و شرایط تصویر برداری بستگی دارد، اختلافات فوق ممکن است به دلیل هر یک از عوامل فوق در مطالعات پدید آمده باشد. HRT هنوز به عنوان عامل کاهش دهنده خطر بیماری‌های قلب و عروق و نیز استئوپروز در زنان مطرح است (۱۱). در یک بررسی متاآنالیز نشان داده شده است که فایده

## REFERENCES

1. Heine J I Poomam. Mammographic tissue, breast cancer risk , serial image analysis, and digital mammography, part I. Tissue and related risk factors. Acad Radiol. 2002; 9: 98-316.
2. Heine J I Poomam. Mammographic tissue, Breast cancer risk. Serial image analysis, and digital mammography, part II. Tissue and related risk factors. Acad. Radiol. 2002; 9: 98-316.
3. Kopans D. Breast imaging. 2 nd ed. philadelphia Lippincott. Williams & wilkins . 1998; p: 243.
4. Kopans D. Breast imaging. 2 nd ed. Philadelphia.Lippincott. Williams & wilkins. 1998; p: 80.

5. Kopans D. Breast imaging. 2 nd ed. Philadelphia. Lippincott Williams & wilkins.1998; p: 245.
6. Myles JP, Salimininen T, Duffy SW, Prevost TC, Day NE, Hakama M. Prospective estimation of rates of change in mamographic paranchymal pattern: influence of age and of hormone replacement Therapy. Breast. 2004 Feb; 13(1): 56-60.
- 7.Boycl N F, Lockwood GA, Byng JW, Tritchter DR, Yaffe MY. Mammographic densities and breast cancer risk . Cancer Epidemiology markers prev.1998; 7:1133-44.
8. Lam PB, Vacek PM, Geller BM, Muss HB. The association of increased weight , body mass index and tissue density with the risk of breast carcinoma in Vermont . Cancer. 2002; 89: 369-75.
9. Patricia A, Carney D, Migliorreti B. Individual and combined effects of age, breast density, and hormone replacement therapy use on the accuracy of screening mammography. Ann intern Med. 2003; 138:168-175.
10. Kopans D. Breast imaging. 2 nd ed. Philadelphia. Lippincott. Williams & wilkins. 1998 ; p: 31-55.
11. Jonathan S. Berek . Novaks Gynecology . 13th ed. Lipincott. willam & wilkins. 2002: pp:1123-1133.
12. Kopans D. Breast imaging. 2 nd ed. Philadelphia. lippincott Williams & wilkins. 1998: p: 56-57.
13. Kopns D. Breast imaging . 2 nd ed. Philadelphia. lippincott Williams & wilkins. 1998; p: 29-30.
14. Evans A. Hormone replacement therapy and mammographic Screen. Clin Radiol. 2003 Jul; 57 (7):563-4 .
15. Colacurci N. Effects of Different types of hormone replacement therapy on mammographic density: aturitas 2001; 40(2): 129-64.
16. Ciahos. Impact of replacement hormone therapy in menopause on breast radiologic density and possible complications of mammography in the assessment of breast masses; Radio Med(Torin). 2001 Jan - Feb; 101(1-2):39-43.
17. Lundstorm E. Effects of tibolone and continous combined hormone replacement therapy on mammographic breast density . Am J obstet gynecol. 2002 Apr; 186(4): 717-22.
18. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. N Engl J Med. 1995; 322: 1589-1593.
19. Sala E, Warren R, Mccann J, Duffy S. High risk mammographic parenchymal patterns , hormone replacement therapy and other risk factors : a case control study. Int J epidemiol. 2002 ; 29 : 629-636.
20. Lacey JV, Mink P, Lubin JH, Sherman M, Troisi R, Hartage P, et al. Menopausal Hormone Replacement Therapy and risk of ovarian cancer. JAMA. 2002; 288 (3): 334-341.
21. Heidi D, Humphery L, Nygren P, Teusch S. Allan J. Postmenopausal Hormone Replacement Therapy. Scientific Review. JAMA. 2002; 288 (7): 872-881.