

بررسی رابطه ابتلاء به سرطان پستان با افزایش هورمون پرولاکتین و

میزان TSH در زنان منوپوز و پره منوپوز: یک مطالعه مورد شاهدهی

نوید کلانی^۱، دکتر مهشید البرزی^۲، دکتر اطهر راسخ جهرمی^۲، دکتر نسیمه شریفی^۳،
دکتر مرضیه حق بین^{۲*}، دکتر مرضیه کاظمی نژاد^۴

۱. مربی گروه بیهوشی، مرکز تحقیقات مؤلفه‌های اجتماعی نظام سلامت، دانشکده پرستاری، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، جهرم، ایران.
۲. استادیار گروه زنان و مامائی، مرکز تحقیقات سلامت و بیماری‌های زنان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، جهرم، ایران.
۳. پزشک عمومی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، جهرم، ایران.
۴. استادیار گروه فارماکولوژی، مرکز تحقیقات سلامت و بیماری‌های زنان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، جهرم، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۱۰/۱۱ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۱/۰۹

خلاصه

مقدمه: با وجود بسیاری از پیشرفت‌های امیدوارکننده در چند سال گذشته، درک ما از شروع، ادامه و متاستاز سرطان پستان هنوز کامل نیست. با این حال اعتقاد بر این است که هورمون‌ها در زنان ممکن است نقش مهمی در آغاز و پیشبرد سرطان پستان داشته باشند، لذا مطالعه حاضر با هدف بررسی ارتباط سطح پرولاکتین با سرطان پستان در زنان منوپاز و پره منوپاز انجام شد.

روش کار: این مطالعه موردی-شاهدهی در سال ۱۳۹۷ بر روی ۱۰۰ نفر از زنان مبتلا به سرطان پستان مراجعه‌کننده به مرکز سرطان پستان بیمارستان پیمانیه (دانشگاه علوم پزشکی جهرم) در دو گروه مبتلا به سرطان پستان (۲۵ نفر منوپاز و ۲۵ نفر پره منوپاز) و گروه کنترل (۲۵ نفر منوپاز و ۲۵ نفر پره منوپاز) انجام شد. میزان پرولاکتین سرم به روش الیزا و مالون دی آلدیید به روش دستی و بر اساس واکنش با تیوباریتوریک اندازه‌گیری گردید. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۱) و آزمون‌های کای دو و من‌ویتنی انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: در مطالعه حاضر دو گروه مبتلا به سرطان پستان و کنترل از لحاظ میانگین متغیرهای سن، وزن، قد، مدت زمان ازدواج، زمان اولین زایمان و تعداد فرزندان همگن بودند ($p > 0/05$). بین افزایش هورمون پرولاکتین و ابتلاء به سرطان پستان در زنان منوپاز ارتباط معنی‌داری وجود نداشت ($p = 0/425$). بین افزایش هورمون پرولاکتین و ابتلاء به سرطان پستان در زنان پره منوپاز ارتباط معنی‌داری وجود نداشت ($p = 0/867$). بین گروه زنان منوپاز مبتلا به سرطان پستان و کنترل از لحاظ فراوانی TSH تفاوت معنی‌داری وجود نداشت ($p = 0/378$).

نتیجه‌گیری: بین افزایش هورمون پرولاکتین و ابتلاء به سرطان پستان در زنان منوپاز و پره منوپاز ارتباط معنی‌داری وجود ندارد. در حالی که سطوح افزایش یافته سرمی TSH در بین افراد مبتلا به سرطان سینه بیشتر از افراد سالم مشاهده شد، اما از نظر آماری تفاوتی وجود نداشت. با این حال بررسی‌های بیشتری در این مورد لازم می‌باشد.

کلمات کلیدی: پرولاکتین، پره منوپاز، سرطان سینه، منوپاز

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر مرضیه حق بین؛ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، جهرم، ایران. تلفن: ۰۷۱-۵۴۳۳۶۰۸۵؛ پست الکترونیک: drmarziehghagbeen@gmail.com



فعال شدن آنها و متعاقباً فعال شدن کینازهای متعدد می‌شود تا پیام‌های هورمونی منتقل شود. پیام حاصل از گیرنده توسط تیروزین کینازها مختلفی منتقل گردد که شامل ^۱JAK2، Src و پروتئین تیروزین کینازی^۲ می‌باشند. همچنین مسیرهای سیگنال دهنده‌ای مانند کینازهای خانواده Src، RAS/MAPK و فسفوئینوزید ۳-کیناز^۳ نیز فعال می‌شود. با اتصال JAK2 به گیرنده پرولاکتین، فعال شدن پروتئین‌های Stat سلول و در نهایت تمایزهای سلول‌های سرطانی انجام می‌گیرد. همچنین این پروتئین سبب فعال شدن مسیر RAS/MAPK شده که شامل آبخار Shc/Grb2/Sos/Ras/Raf می‌باشد و در نهایت منجر به تکثیر سلول‌های سرطانی پستان می‌شود و مسیر فسفوئینوزید ۳-کیناز نیز با فعال‌سازی پروتئین Akt سلول، باعث بقای این سلول‌ها می‌گردد (۱۱).

تاکنون مطالعات متعددی در زمینه سرطان پستان و نشانگرهای توموری آن در نقاط مختلف دنیا انجام شده است، اما اندازه‌گیری پرولاکتین و ارتباط آن در ایجاد سرطان پستان در زنان منوپاز و پری‌منوپاز در جامعه ایرانی به‌ندرت صورت پذیرفته است. با توجه به روند رو به رشد سرطان پستان در ایران، مطالعه حاضر با هدف بررسی ارتباط سطح پرولاکتین و سرطان پستان در زنان منوپاز و پری منوپاز انجام گرفت.

روش کار

این مطالعه مورد شاهدی (case control) پس از تصویب طرح در شورای بالینی و اخذ مجوز از شورای اخلاق (IR.JUMS.REC.1398.016) در سال ۱۳۹۷ بر روی ۵۰ نفر از افراد مبتلا به سرطان پستان که از طرف پزشک معالج مرکز درمانی آموزشی پیمانیه (مرکز جامع سرطان خاتم‌الانبیاء) شهرستان چهارم معرفی شدند، انجام شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل: بیماران با تشخیص سرطان سینه قبل از انجام جراحی و کمورادیوتراپی و بعد از آن و معیارهای خروج از مطالعه شامل: مصرف‌کنندگان دخانیات و افراد مبتلا به سایر

مقدمه

سرطان، یکی از شایع‌ترین بیماری‌ها در دنیای متمدن امروز است که تعداد افراد مبتلا به آن روزبه‌روز افزایش می‌یابد (۱). در این میان سرطان پستان، جزء شایع‌ترین نوع سرطان‌ها در بین زنان کشورهای در حال توسعه و توسعه‌یافته می‌باشد (۲). با وجود تشخیص سریع و درمان سرطان سینه در کشورهای توسعه یافته، این بیماری دومین سرطان شایع در بین زنان است که در کشورهای در حال توسعه طی چند دهه اخیر به ۳ تا ۴ برابر رسیده است (۳). تومورهای خوش‌خیم رشد غیرطبیعی دارند، ولی به‌ندرت باعث مرگ فرد می‌شوند؛ با این حال تعدادی از توده‌های خوش‌خیم نیز می‌توانند خطر ابتلاء به سرطان پستان را افزایش دهند. همچنین در برخی از زنان با سابقه بیوپسی از توده‌های خوش‌خیم سینه نیز خطر سرطان پستان افزایش یافته است. از طرف دیگر تومورهای بدخیم جدی‌تر بوده و تشخیص زودهنگام آنها شانس درمان موفقیت‌آمیز را بالا برده است (۴). در گزارش مرکز تحقیقات سرطان دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی در اسفند ماه سال ۱۳۹۲ شمسی، حدود ۶۰ هزار نفر در ایران مبتلاء به سرطان پستان هستند و سالانه حدود ۱۰ هزار مورد جدید نیز به آمار مبتلایان به سرطان پستان در ایران اضافه می‌شود؛ به‌همین دلیل کارشناسان می‌گویند که ایران بالاترین رشد ابتلاء به سرطان پستان در جهان را دارد. علاوه بر این، سن ابتلاء به سرطان پستان در ایران ۵ تا ۱۰ سال پایین‌تر از میانگین جهانی است (۵). عقیده بر این است که فاکتورهای هورمونی نقش آغازگر یا مشارکتی در ایجاد سرطان پستان دارند (۶، ۷). مطالعات اخیر نیز نقش عوامل دیگری از جمله هورمون‌های پپتیدی در رشد تومورهای سرطان پستان را مطرح می‌نمایند (۸، ۹). ارتباط هورمون پرولاکتین با تعدادی از تومورها مشخص شده است (۱۰). پرولاکتین مترشحه از غده هیپوفیز یا پرولاکتینی که به‌صورت پاراکرین یا اتوکرین در پستاندار آزاد می‌شود، سبب آغاز مسیرهای سیگنال دهنده‌ای می‌گردد که باعث رشد و بقای سلول‌های سرطانی می‌شود. با اتصال پرولاکتین به گیرنده‌های خود در سطح سلول‌های اپی‌تلیال پستان و

¹ Janus Kinase

² Tyrosine kinase

³ PI3K

(۳±سال)، جنس و نوع درمان همسان‌سازی شدند. نمونه‌های جمع‌آوری شده بیماران در آزمایشگاه سانتریفوژ گردید و سرم آن در لوله جداگانه تا زمان بررسی‌های بیوشیمیایی در دمای ۷۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. میزان پرولاکتین سرم با کیت کمپانی monobind از کشور آمریکا به روش الایزا و مالون دی آلدیید به روش دستی و بر اساس واکنش با تیوباریتوریک اندازه‌گیری شد. در این مطالعه اطلاعاتی شامل: شاخص توده بدنی، سوابق خانوادگی، سن، معاینه نرمال و غیرنرمال پستان، وجود یا عدم وجود سرطان، نوع پاتولوژی، سطح پرولاکتین خون در افراد سالم و افراد مبتلا به سرطان سینه گردآوری شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۱) و شاخص‌های آمار توصیفی نظیر میانگین و انحراف معیار و آزمون‌های کای دو و من‌ویتنی انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه ۱۰۰ داوطلب مبتلا به سرطان پستان (۲۵ نفر منوپاز و ۲۵ نفر پره منوپاز) و کنترل (۲۵ نفر منوپاز و ۲۵ نفر پره منوپاز) شرکت کردند. بر اساس نتایج آزمون من‌ویتنی در جدول ۱، دو گروه مبتلا به سرطان پستان و کنترل از لحاظ میانگین متغیرهای سن، وزن، قد، مدت زمان ازدواج، زمان اولین زایمان و تعداد فرزندان همسان بودند ($p > 0/05$).

بیماری‌ها بود. نمونه‌گیری از اسفند سال ۱۳۹۶ شروع و تا آخر خرداد ماه سال ۹۸ ادامه داشت. ۵۰ نفر نیز در گروه سالم از میان افراد داوطلبی انتخاب شدند که در بررسی‌های به‌عمل آمده از جمله از نظر سن، سابقه مصرف سیگار و سابقه سرطان پستان در بستگان درجه اول، با گروه مورد همگن بوده و تفاوتی نداشته باشند. افراد به‌روش نمونه‌گیری در دسترس انتخاب شدند و پس از اخذ رضایت‌نامه کتبی از افراد مورد آزمون، نمونه‌های خون به‌روش استاندارد نمونه‌گیری وریدی و با سرنگ‌های یک‌بار مصرف پس از ۸ ساعت ناشتایی به میزان ۵ میلی‌لیتر از افراد گرفته شد.

در این مطالعه حجم نمونه با فرض $\alpha = 0/05$ target difference، $SD = 0/8$ و $\beta = 0/8$ و با در نظر گرفتن سطح اطمینان ۹۵٪ و $\text{power} = 0/80$ و با فرض برابری تعداد نمونه‌ها در هر دو گروه با استفاده از نرم‌وگرام آلمن، ۵۰ نفر در هر گروه و در مجموع ۱۰۰ نفر محاسبه گردید و ۲۵ نفر داوطلب مبتلا به سرطان پستان Menopausal (پس از یائسگی) و ۲۵ نفر داوطلب مبتلا به سرطان پستان Pre-menopausal (پیش از یائسگی) و ۵۰ نفر دیگر برای گروه کنترل (۲۵ نفر منوپاز و ۲۵ نفر پره‌منوپاز) به‌صورت تصادفی جهت مطالعه انتخاب شدند. گروه شاهد از زنانی که مشکوک به سرطان پستان بوده و جهت معاینات به مرکز سرطان مراجعه کرده بودند، به صورت تصادفی انتخاب شدند. محدوده سنی زنان مبتلا به سرطان پستان مورد مطالعه بین ۲۷-۶۶ سال و در گروه سالم ۲۸-۶۵ سال بود. گروه‌های بیمار از نظر سن

جدول ۱- میانگین متغیرهای سن، وزن، قد، مدت‌زمان ازدواج، زمان اولین زایمان و تعداد فرزندان در گروه‌های مبتلا به سرطان پستان و کنترل

سطح معنی‌داری	گروه		متغیر
	سرطانی	کنترل	
*۰/۰۶۰	۶۰/۵۲±۱۰/۲۸	۵۵/۵۶±۷/۷۸	سن
*۰/۰۶۰	۷۳/۳۴±۱۲/۸۱	۶۸/۰۰±۱۰/۱۳	وزن
*۰/۱۰۹	۱۵۶/۰۴±۶/۱۹	۱۵۰/۹۲±۲۸/۷۷	قد
*۰/۱۴۸	۲۱/۳۰±۱۹/۴۳	۲۱/۳۰±۱۹/۴۳	مدت زمان ازدواج
*۰/۲۶۵	۴۲/۶۸±۳۸/۰۴	۴۲/۶۸±۳۸/۰۴	زمان اولین زایمان
*۰/۴۸۸	۴/۰۸±۳/۷۰	۴/۰۸±۳/۷۰	تعداد فرزندان

*.۰/۰۵۴	۴۱/۰۴±۳۶/۵۶	۴۱/۰۴±۳۶/۵۶	سن	
*.۰/۴۶۷	۶۹/۵۶±۶۷/۵۶	۶۹/۵۶±۶۷/۵۶	وزن	
*.۰/۶۲۸	۱۵۹/۶۸±۱۶۰/۶۴	۱۵۹/۶۸±۱۶۰/۶۴	قد	
*.۰/۱۸۶	۲۰/۲۱±۱۶/۹۵	۲۰/۲۱±۱۶/۹۵	مدت زمان ازدواج	پره منوپاز
*.۰/۶۳۷	۲۲/۸۹±۲۲/۰	۲۲/۸۹±۲۲/۰	زمان اولین زایمان	
*.۰/۹۷۹	۲/۴۴±۲/۴۳	۲/۴۴±۲/۴۳	تعداد فرزندان	

*آزمون من ویتنی

بر اساس نتایج آزمون کای اسکوئر در جدول ۲، بین گروه مبتلا به سرطان پستان و کنترل از لحاظ سابقه فردی سرطان پستان، سابقه خانوادگی سرطان پستان، مدت زمان ازدواج، زمان اولین زایمان، تعداد فرزندان، سن، وزن، قد، سابقه ضربه به پستان، سابقه جراحی پستان و سابقه اختلالات هورمونی تفاوت معنی داری وجود نداشت و دو گروه از این نظر همسان بودند ($p > 0.05$).

جدول ۲- توصیف فراوانی متغیرهای سابقه فردی سرطان پستان، سابقه خانوادگی سرطان پستان، سابقه ضربه به پستان، سابقه جراحی پستان و سابقه اختلالات هورمونی در گروه‌های مبتلا به سرطان پستان و کنترل

سوابق بیمار	گروه	کنترل		سرطانی	
		تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	سطح معنی داری
سابقه فردی سرطان پستان	منوپاز	۰ (۰/۰)	۲ (۸/۰)	*.۰/۱۴۹	
	پره منوپاز	۰ (۰/۰)	۰ (۰/۰)	-	
سابقه خانوادگی سرطان پستان	منوپاز	۲ (۸/۰)	۴ (۱۶/۰)	*.۰/۳۸۴	
	پره منوپاز	۲ (۸/۰)	۵ (۲۰/۰)	*.۰/۲۲۱	
سابقه ضربه به پستان	منوپاز	۲ (۸/۰)	۳ (۱۲/۰)	*.۰/۶۳۷	
	پره منوپاز	۳ (۱۲/۰)	۳ (۱۲/۰)	-	
سابقه جراحی پستان	منوپاز	۱ (۴/۰)	۲ (۸/۰)	*.۰/۵۵۲	
	پره منوپاز	۲ (۸/۰)	۲ (۸/۰)	-	
سابقه اختلالات هورمونی	منوپاز	۵ (۲۰/۰)	۵ (۲۰/۸)	*.۰/۹۴۲	
	پره منوپاز	۴ (۱۶/۰)	۴ (۱۶/۰)	-	

*آزمون کای اسکوئر

پرولاکتین بالا در گروه زنان مبتلا به سرطان پستان ۲ مورد ($0.14/3$) و در گروه کنترل ۲ مورد ($0.16/7$) بود. بر اساس نتایج آزمون کای اسکوئر، بین افزایش هورمون پرولاکتین و ابتلاء به سرطان پستان در زنان پره منوپاز ارتباط معنی داری وجود نداشت ($p = 0.867$). بین افزایش هورمون پرولاکتین و ابتلاء به سرطان پستان در زنان منوپاز ارتباط معنی داری وجود نداشت ($p = 0.425$).

ارتباط بین افزایش هورمون پرولاکتین و ابتلاء به سرطان پستان در زنان منوپاز و پره منوپاز در جدول ۳ نشان داده شده است. پرولاکتین بالا در گروه‌های مبتلا به سرطان پستان و کنترل مشاهده نشد. بر اساس نتایج آزمون کای اسکوئر، بین افزایش هورمون پرولاکتین و ابتلاء به سرطان پستان در زنان منوپاز ارتباط معنی داری وجود نداشت ($p > 0.05$). فراوانی بیماران با هورمون

جدول ۳- ارتباط بین افزایش هورمون پرولاکتین و ابتلاء به سرطان پستان در زنان منوپاز و پره منوپاز

متغیر	گروه	کنترل		سرطانی	
		تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	سطح معنی داری
منوپاز	نرمال	۱۰ (۱۰۰/۰)	۹ (۱۰۰/۰)	*۰/۴۲۵	
	بالا	۰ (۰/۰)	۰ (۰/۰)		
پره منوپاز	نرمال	۱۰ (۸۳/۳)	۱۲ (۸۵/۷)	*۰/۸۶۷	
	بالا	۲ (۱۶/۷)	۲ (۱۴/۳)		

*آزمون کای اسکوئر

ارتباط بین فاکتورهای بالینی و ابتلاء به سرطان پستان در زنان منوپاز و پره منوپاز در جدول ۴ نشان داده شده است. فراوانی TSH بالا در گروه زنان منوپاز مبتلا به سرطان ۴ مورد (۴۰٪) بود، در حالی که این فراوانی در گروه کنترل برابر صفر بود. بین گروه زنان منوپاز مبتلا به سرطان پستان و کنترل از لحاظ فراوانی TSH تفاوت معنی داری وجود نداشت (p=۰/۳۷۸).

جدول ۴- ارتباط بین فاکتورهای بالینی و ابتلاء به سرطان پستان در زنان منوپاز و پره منوپاز

سطح معنی داری	سرطانی		کنترل		فاکتورهای بالینی	گروه متغیر
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)		
-	(۰/۰)۰	(۰/۰)۰	(۰/۰)۰	(۰/۰)۰	LH	منوپاز
-	(۰/۰)۰	(۰/۰)۰	(۰/۰)۰	(۰/۰)۰	FSH	
-	(۰/۰)۰	(۰/۰)۰	(۰/۰)۰	(۰/۰)۰	PRL	
-	(۰/۰)۰	(۰/۰)۰	(۰/۰)۰	(۰/۰)۰	DHEAS	
*۰/۰۳۳	(۴۰/۰)۴	(۰/۰)۰	(۰/۰)۰	(۰/۰)۰	TSH	
-	(۰/۰)۰	(۰/۰)۰	(۰/۰)۰	(۰/۰)۰	TESTESTRONE	
*۰/۲۱۷	(۲۵/۰)۳	(۰/۰)۰	(۰/۰)۰	(۰/۰)۰	LH	پره منوپاز
*۰/۰۹۱	(۲۵/۰)۳	(۰/۰)۰	(۰/۰)۰	(۰/۰)۰	FSH	
*۰/۶۶۷	(۰/۰)۰	(۵۰/۰)۱	(۵۰/۰)۱	(۵۰/۰)۱	DHEAS	
*۰/۳۷۸	(۲۷/۳)۳	(۱۴/۳)۲	(۱۴/۳)۲	(۱۴/۳)۲	TSH	
-	(۴/۰)۱	(۴/۰)۱	(۴/۰)۱	(۴/۰)۱	TESTESTRONE	

*آزمون کای اسکوئر

نداشت (p>۰/۰۵). بر اساس نتایج آزمون ضریب همبستگی اسپیرمن در گروه زنان سالم و پره منوپاز اگرچه با افزایش سن (p=۰/۲۹۶، r=-۰/۳۲۹)، وزن (p=۰/۳۰۲، r=-۰/۳۲۶) و مدت ازدواج (p=۰/۱۱۶، r=-۰/۵۰۱) هورمون پرولاکتین کاهش می‌یافت، اما از لحاظ آماری ارتباط معنی داری وجود نداشت (p>۰/۰۵). در گروه‌های زنان مبتلا به سرطان و سالم منوپاز ضریب همبستگی قابل اندازه‌گیری نبود.

جدول ۵ ارتباط بین افزایش هورمون پرولاکتین و مشخصات دموگرافیک در زنان پره منوپاز در گروه‌های مبتلا به سرطان پستان و کنترل را نشان می‌دهد. بر اساس نتایج آزمون ضریب همبستگی اسپیرمن، در گروه زنان مبتلا به سرطان و پره منوپاز اگرچه با افزایش سن (p=۰/۶۰۳، r=-۰/۱۵۳)، وزن (p=۰/۲۹۰، r=-۰/۳۰۴)، مدت ازدواج (p=۰/۶۴۲، r=-۰/۱۴۳) و تعداد فرزندان (p=۰/۷۵۳، r=-۰/۱۰۲) هورمون پرولاکتین کاهش می‌یافت، اما از لحاظ آماری ارتباط معنی داری وجود

جدول ۵- ارتباط بین افزایش هورمون پرولاکتین و مشخصات فردی در زنان پره منوپاز در گروه‌های مبتلا به سرطان پستان و کنترل

تعداد فرزندان	زمان اولین زایمان	مدت زمان ازدواج	قد	وزن	سن	r	گروه سرطانی و پره منوپاز
-۰/۱۰۲	-۰/۰۲۹	-۰/۱۴۳	۰/۵۰۸	-۰/۳۰۴	-۰/۱۵۳	r	گروه سرطانی و پره منوپاز
۰/۷۵۳	۰/۹۲۶	۰/۶۴۲	۰/۰۶۴	۰/۲۹۰	۰/۶۰۳	سطح معنی داری	گروه سرطانی و پره منوپاز
-	-	-۰/۵۰۱	۰/۰۹۸	-۰/۳۲۶	-۰/۳۲۹	r	گروه سالم و پره منوپاز
-	-	۰/۱۱۶	۰/۷۶۱	۰/۳۰۲	۰/۲۹۶	سطح معنی داری	گروه سالم و پره منوپاز

کارسینوما+ نئوپلاستیک و در زنان پره منوپاز بیشترین فراوانی نتیجه سونوگرافی در بیماران سرطانی، بدخیم+ مشکوک+ کارسینوما+ نئوپلاستیک بود.

جدول ۶ فراوانی نتیجه سونوگرافی را در گروه‌های مبتلا به سرطان پستان و کنترل در زنان منوپاز و پره منوپاز نشان می‌دهد. در زنان منوپاز بیشترین فراوانی نتیجه سونوگرافی در بیماران سرطانی، بدخیم+ مشکوک+

جدول ۶- فراوانی نتیجه سونوگرافی در گروه‌های مبتلا به سرطان پستان و کنترل در زنان منوپاز و پرمنوپاز

گروه	سونوگرافی نتیجه	
	کنترل تعداد (درصد)	سرطانی تعداد (درصد)
منوپاز	بدخیم+مشکوک+کارسینوما+نئوپلاستیک	۵ (۲۰/۰)
	میکروکلسیفیکاسیون	۰ (۰/۰)
	آبسه + ماستایتیس التهابی	۱ (۴/۰)
	یافته‌های خوش خیم+ فیبروآدنوما+ پاپیلوما	۹ (۳۶/۰)
	کیست + تغییر فیبروکیستیک کانونی (FCC)	۱ (۴/۰)
	اکتازی مجرا	۵ (۲۰/۰)
پرمنوپاز	بدخیم+ مشکوک+ کارسینوما+ نئوپلاستیک	۰ (۰/۰)
	میکروکلسیفیکاسیون	۰ (۰/۰)
	آبسه + ماستایتیس التهابی	۷ (۲۸/۰)
	یافته‌های خوش خیم + فیبروآدنوما + پاپیلوما	۱۳ (۵۲/۰)
	کیست + تغییر فیبروکیستیک کانونی (FCC)	۳ (۱۲/۰)
	داکتال+ اکتازی	۲ (۸/۰)

فراوانی نتیجه سونوگرافی در بیماران سرطانی، داکتال کارسینوما و در زنان پرمنوپاز بیشترین فراوانی نتیجه سونوگرافی در بیماران سرطانی، داکتال کارسینوما بود.

جدول ۷ فراوانی نتیجه نمونه برداری بیوپسی سوزنی گره NBX (node needle biopsy) در گروه‌های مبتلا به سرطان پستان و کنترل در زنان منوپاز و پرمنوپاز را نشان می‌دهد. در زنان منوپاز بیشترین

جدول ۷- فراوانی نتیجه نمونه برداری NBX در گروه‌های مبتلا به سرطان پستان و کنترل در زنان منوپاز و پرمنوپاز

گروه	نمونه برداری NBX	
	کنترل تعداد (درصد)	سرطانی تعداد (درصد)
منوپاز	داکتال کارسینوما	۰ (۰/۰)
	ماستایتیس	۲ (۸/۰)
	بافت چربی/پستانی	۴ (۱۶/۰)
	اکتازی مجرا	۱ (۴/۰)
	فیبروکیستیک + تغییر فیبروکیستیک کانونی + کیست	۴ (۱۶/۰)
	کارسینوما درجا	۰ (۰/۰)
	سایر موارد	۲ (۸/۰)
پرمنوپاز	داکتال کارسینوما	۰ (۰/۰)
	ماستایتیس	۱ (۴/۰)
	بافت چربی/پستانی	۵ (۲۰/۰)
	فیبروآدنوما	۴ (۱۶/۰)
	فیبروکیستیک + تغییر فیبروکیستیک کانونی + کیست	۴ (۱۶/۰)
	سایر موارد	۱ (۴/۰)

آزمون کای اسکوئر، بین افزایش هورمون پرولاکتین در بیماران پرمنوپاز با طبقه بندی +ER و -ER ارتباط معنی داری وجود داشت (p=۰/۰۰۱).

جدول ۸ فراوانی میزان هورمون پرولاکتین در بیماران پرمنوپاز با طبقه بندی +ER و -ER در زنان پرمنوپاز را نشان می‌دهد. فراوانی هورمون پرولاکتین بالا در گروه ER مثبت ۲ نفر بود. بر اساس نتایج

جدول ۸- فراوانی میزان هورمون پرولاکتین در بیماران پره‌پست منوپوز با طبقه‌بندی ER+ و ER-

متغیر	ER	
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)
پرولاکتین	۲ (۲۲/۲)	۰ (۰/۰)
	۷ (۷۷/۸)	۰ (۰/۰)

* آزمون کای اسکوئر

بحث

با وجود بسیاری از پیشرفت‌های امیدوار کننده در چند سال گذشته، درک ما از شروع، ادامه و متاستاز سرطان پستان هنوز کامل نیست. بسیاری از مطالعات قبلی عمدتاً بر روی علل و درمان سرطان پستان متمرکز شده‌اند؛ با این حال اعتقاد بر این است که هورمون‌ها در زنان نیز ممکن است نقش مهمی در آغاز و پیشبرد سرطان پستان داشته باشند (۱۱)، لذا مطالعه حاضر به بررسی ارتباط سطح پرولاکتین و سرطان پستان در زنان منوپوز و پره منوپوز پرداخت. ۵۰ داوطلب مبتلا به سرطان پستان (۲۵ نفر منوپوز و ۲۵ نفر پره‌منوپوز) و کنترل (۲۵ نفر منوپوز و ۲۵ نفر پره‌منوپوز) در مطالعه شرکت کردند. دو گروه مبتلا به سرطان پستان و کنترل از لحاظ میانگین متغیرهای سن، وزن، قد، مدت زمان ازدواج، زمان اولین زایمان و تعداد فرزندان همسان بودند ($p > 0.05$). بر اساس نتایج آزمون کای اسکوئر، بین افزایش هورمون پرولاکتین و ابتلاء به سرطان پستان در زنان منوپوز ارتباط معنی‌داری وجود نداشت. همچنین بین افزایش هورمون پرولاکتین و ابتلاء به سرطان پستان در زنان پره‌منوپوز ارتباط معنی‌داری وجود نداشت ($p = 0.867$). در مطالعه تورگر و همکاران (۲۰۰۶) که به بررسی ارتباط بین غلظت پرولاکتین پلاسما و خطر ابتلاء به سرطان پستان در زنان قبل از یائستگی پرداختند، تجزیه و تحلیل شامل ۳۱۶ مورد سرطان پستان تشخیص داده شده بود که در سن، وضعیت ناشتا، زمان روز و ماه جمع‌آوری خون، نژاد/ قومیت و زمان رسیدن خون در چرخه قاعدگی همسان بودند. بر اساس نتایج مطالعه، ارتباط معناداری میان پرولاکتین و سرطان پستان در میان زنان پیش از یائستگی وجود داشت (۱۲). در مطالعه فائوپل بادگر و همکاران (۲۰۱۰) که به بررسی سطح پرولاکتین سرم و سرطان پستان پرداختند، ارتباط

بین پرولاکتین با عوامل خطر و ویژگی‌های تومور در زنان قبل و بعد از یائستگی در یک مطالعه مورد شاهد مبتنی بر جمعیت در لهستان بررسی شد. سطح سرمی پرولاکتین ۷۷۳ نفر بدون سرطان سینه با ۷۷۶ مورد سرطان مهاجم سینه با سطح سرمی پرولاکتین موجود قبل از درمان مقایسه شد. نتایج مطالعه، وجود ارتباط میان پرولاکتین و خطر ابتلاء به سرطان سینه در زنان قبل از منوپوز را نشان داد، ولی این ارتباط در میان زنان بعد از منوپوز وجود نداشت (۱۳). در مطالعه تیک و همکاران (۲۰۱۴) که به بررسی خطر بروز سرطان پستان و میزان پرولاکتین در بین زنان قبل و بعد از یائستگی در گروه کوهورت (EPIC) بررسی آینده‌نگر اروپا در مورد سرطان و تغذیه پرداختند، افزایش سطح سرمی پرولاکتین با افزایش قابل توجهی در خطر ابتلاء به سرطان پستان در زنان بعد از یائستگی همراه بود (۴)، که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی نداشت. در مطالعه وانگ و همکاران (۱۹۹۲) که به بررسی رابطه سطح پرولاکتین خون و خطر سرطان پستان پرداختند، بین خطر ابتلاء به سرطان پستان و پرولاکتین در زنان قبل یا بعد از یائستگی ارتباط معنی‌داری وجود نداشت (۱۴). در مطالعه تقی‌یار و همکاران (۲۰۱۵) که به مقایسه سطح سرمی کارسینو امبریونیک آنتی‌ژن، پرولاکتین و مالون دی آلدئید در بیماران مبتلا به سرطان پستان و افراد سالم در اصفهان پرداختند، میانگین پرولاکتین در دو گروه بیمار و سالم با هم تفاوت معناداری نداشت (۱۵)، که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی داشت. همچنین در مطالعه حاضر ارتباط بین فاکتورهای بالینی و ابتلاء به سرطان پستان در زنان منوپوز و پره‌منوپوز بررسی شد. فراوانی TSH بالا در گروه زنان منوپوز مبتلا به سرطان ۴ نفر بود، در حالی که این فراوانی در گروه کنترل مشاهده نشد. همچنین بین گروه زنان منوپوز مبتلا به سرطان پستان و کنترل از لحاظ فراوانی TSH تفاوت

سرطانی پره‌پست منوپوز با طبقه‌بندی ER+ و ER- ارتباط معنی‌داری وجود داشت ($p=0/001$). در مطالعه حاضر بر اساس نتایج آزمون ضریب همبستگی اسپیرمن در گروه زنان مبتلا به سرطان و منوپاز اگرچه با افزایش سن ($r=-0/258$)، مدت ازدواج ($r=-0/258$) و زمان اولین زایمان ($r=-0/816$)، هورمون پرولاکتین کاهش می‌یافت، اما از لحاظ آماری ارتباط معنی‌داری وجود نداشت ($p>0/05$). همچنین بر اساس آزمون ضریب همبستگی اسپیرمن، در گروه زنان مبتلا به سرطان و پره‌منوپاز اگرچه با افزایش سن ($r=-0/153$)، وزن ($r=-0/304$)، مدت ازدواج ($r=-0/143$) و تعداد فرزندان ($r=-0/102$)، هورمون پرولاکتین کاهش می‌یافت، اما از لحاظ آماری ارتباط معنی‌داری وجود نداشت ($p>0/05$). در برخی مطالعات سطح بالای از پرولاکتین در زنان پست منوپاز با افزایش شاخص توده بدنی گزارش شده است (۲۴، ۲۵) که با نتایج مطالعه حاضر هم‌خوانی نداشت. در مطالعه کاتز و همکاران (۲۰۱۸) ویژگی‌های اندازه بدن شامل شاخص توده بدنی، قد یا وزن، تعیین‌کننده‌های سطح پرولاکتین در جمعیت نبودند (۲۵). برخی مطالعات گزارش کرده‌اند که ترشح پرولاکتین هیپوفیز بعد از بارداری کاهش می‌یابد (۲۶، ۲۷). در مطالعه تورگر و همکاران (۲۰۱۵) سن اولین زایمان و شیردهی، با سطح پرولاکتین فعال ارتباطی نداشت (۱۲). در مطالعه حاضر نیز بین ویژگی‌های جمعیت‌شناختی و سطح پرولاکتین سرم ارتباط معناداری گزارش نشد.

نتیجه‌گیری

بین افزایش هورمون پرولاکتین و ابتلاء به سرطان پستان در زنان منوپاز و پره منوپاز ارتباط معنی‌داری وجود ندارد.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از واحد توسعه تحقیقات بالینی مرکز آموزشی، پژوهشی و درمانی پیمانیه دانشگاه علوم پزشکی شهرستان جهرم بابت تأمین تسهیلات لازم برای انجام این تحقیق تقدیر و تشکر می‌گردد.

معناداری وجود داشت ($p=0/033$). عسگرزاده و همکاران (۲۰۱۱) به بررسی وضعیت خودایمنی تیروئید در زنان مبتلا به سرطان پستان پرداختند. در بیماران مبتلا به سرطان پستان، سطوح افزایش یافته TSH و FT4 در ۷/۵٪ از بیماران و سطوح کاهش یافته آنها در ۲/۵٪ از بیماران مشاهده شد؛ که از این نظر تفاوت معنی‌داری بین دو گروه سرطان پستان و کنترل مشاهده نشد (۱۶). در مطالعه موراچی و همکاران (۱۹۷۶) ارتباط معنی‌داری بین وجود بیماری خودایمنی تیروئید و سرطان پستان وجود نداشت (۱۷) که با نتایج مطالعه حاضر هم‌خوانی نداشت. در مطالعه گوگاس و همکاران (۲۰۰۱) که بر روی ۲۹۰ فرد مبتلا به توده‌های پستان، که از میان آنها ۱۰۰ مورد با پاتولوژی خوش‌خیم پستان و ۱۹۰ فرد سالم وجود داشت، انجام شد، درصد فراوانی ATPO مثبت در گروه مبتلا به سرطان پستان بیشتر بود، بیماری خودایمنی و غیرخودایمنی تیروئید نیز در گروه مورد به‌طور معنی‌داری از دو گروه دیگر بیشتر بود (۱۸) که با نتایج مطالعه حاضر هم‌خوانی داشت. در مطالعه حاضر، فراوانی میزان هورمون پرولاکتین در بیماران سرطان پره‌پست منوپوز با طبقه‌بندی ER+ و ER- در زنان پره‌منوپاز نشان داد که فراوانی هورمون پرولاکتین بالا در گروه ER مثبت ۲ نفر بود. بر اساس نتایج آزمون کای اسکوئر، بین افزایش هورمون پرولاکتین در بیماران سرطانی پره‌پست منوپوز با طبقه‌بندی ER+ و ER- ارتباط معناداری وجود داشت ($p=0/001$). تورگر و همکاران (۲۰۱۵) در مطالعه خود بیان کردند که پرولاکتین ممکن است بیشتر با تومورهای ER+/PR+ مرتبط باشد (۱۲). گاتزمن و همکاران (۲۰۰۴) در مطالعه خود بیان کردند که پرولاکتین به احتمال زیاد با رشد تومورهای ER+ ارتباط دارد (۱۹). در مطالعه وانگ و همکاران (۲۰۱۶) که به بررسی پرولاکتین پلاسما و خطر سرطان پستان پرداختند، ارتباط مثبتی بین سطح پرولاکتین پلاسما و خطر ابتلاء به سرطان پستان در بیماران مبتلا به ER+/PR+ وجود داشت (۲۰). مطالعات دیگری نیز نشان داده‌اند که ER و گیرنده پرولاکتین با هم بیان می‌شوند (۲۱-۲۳). در مطالعه حاضر نیز بین افزایش هورمون پرولاکتین در بیماران

1. Boyle P, Levin B. World Cancer Report 2008. International Agency for Research on Cancer (IARC), Geneva; 2008.
2. World Health Organization. Breast cancer: prevention and control. 2013. Available at: <http://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/>. Accessed May 7, 2013.
3. Abbasalipourkabir R, Salehzadeh A, Abdullah R. Cytotoxicity effect of solid lipid nanoparticles on human breast cancer cell lines. *Biotechnology* 2011; 10(6):528-533.
4. Tikik K, Sookthai D, Johnson T, Rinaldi S, Romieu I, Tjønneland A, et al. Circulating prolactin and breast cancer risk among pre-and postmenopausal women in the EPIC cohort. *Ann Oncol* 2014; 25(7):1422-8.
5. Center for Disease Management, Non-Communicable Disease, Cancer Management. National Cancer Registry Report 2003. Kalk Publications. Summer 2005. [In Persian].
6. Fichtner I, Becker M, Zeisig R, Sommer A. In vivo models for endocrine-dependent breast carcinoma: special consideration of clinical relevance. *European Journal of Cancer* 2004; 40(6):845-51.
7. Miller AB. An Overview of Hormone-associated Cancer. *Cancer Res* 1978; 38(11pt2):3985-90.
8. Holdaway IM, Friesen HG. Hormone binding by human mammary carcinoma. *Cancer Res* 1997; 37(7pt1):1946-52.
9. Nandi S. Role of hormones in mammary neoplasia. *Cancer Res* 1978; 38(11 Pt 2):4046-9.
10. McGuire WL. Steroid receptor in human breast cancer. *Cancer Res* 1978; 38(11pt2):4289-91.
11. Mujagic Z, Srabovic N, Mujagic M. The role of prolactin in human breast cancer. *Biochemia Medica*. 2009;19(3): 236-249.
12. Tworoger SS, Rice MS, Rosner BA, Feeney YB, Clevenger CV, Hankinson SE. Bioactive prolactin levels and risk of breast cancer: a nested case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015; 24(1):73-80.
13. Faupel-Badger JM, Sherman ME, Garcia-Closas M, Gaudet MM, Falk RT, Andaya A, et al. Prolactin serum levels and breast cancer: relationships with risk factors and tumour characteristics among pre- and postmenopausal women in a population-based case-control study from Poland. *Br J Cancer* 2010; 103(7):1097-102.
14. Wang DY, De Stavola BL, Bulbrook RD, Allen DS, Kwa HG, Fentiman IS, et al. Relationship of blood prolactin levels and the risk of subsequent breast cancer. *Int J Epidemiol* 1992; 21(2):214-21.
15. Taghiyar S, Shahanipour K, Razmi NA. Comparison of the Serum Level of Carcinoembryonic antigen, Prolactin, and Malondialdehyde in Patients Suffering from Breast Cancer and in Healthy individuals in Isfahan. *J Fasa Univ Med Sci* 2014; 4(3):362-370.
16. Aliasgarzadeh A, Sanaat Z, Karimi Avval S, Niafar M, Agamohammadzadeh N. Thyroid Autoimmunity in Patients with Breast Cancer. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2011; 13(2):190-196.
17. Maruchi N, Annegers JF, Kurland LT. Hashimoto's thyroiditis and breast cancer. *Mayo Clin Proc* 1976; 51(5):263-5.
18. Gogas J, Kouskos E, Tseleni-Balafouta S, Markopoulos C, Revenas K, Gogas G, et al. Autoimmune thyroid disease in women with breast carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2001; 27(7):626-30.
19. Gutzman JH, Miller KK, Schuler LA. Endogenous human prolactin and not exogenous human prolactin induces estrogen receptor alpha and prolactin receptor expression and increases estrogen responsiveness in breast cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 88(1):69-77.
20. Wang M, Wu X, Chai F, Zhang Y, Jiang J. Plasma prolactin and breast cancer risk: a meta-analysis. *Sci Rep* 2016; 6:25998.
21. Gill S, Peston D, Vonderhaar BK, Shousha S. Expression of prolactin receptors in normal, benign, and malignant breast tissue: an immunohistological study. *J Clin Pathol* 2001; 54(12):956-60.
22. Ormandy CJ, Hall RE, Manning DL, Robertson JF, Blamey RW, Kelly PA, et al. Coexpression and cross-regulation of the prolactin receptor and sex steroid hormone receptors in breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(11):3692-9.
23. Rae-Venter B, Nemoto T, Schneider SL, Dao TL. Prolactin binding by human mammary carcinoma: Relationship to estrogen receptor protein concentration and patient age. *Breast Cancer Res Treat* 1981; 1(3):233-43.
24. McTiernan A, Wu L, Chen C, Chlebowski R, Mossavar-Rahmani Y, Modugno F, et al. Relation of BMI and physical activity to sex hormones in postmenopausal women. *Obesity (Silver Spring)* 2006; 14(9):1662-77.
25. Katz TA, Wu AH, Stanczyk FZ, Wang R, Koh WP, Yuan JM, et al. Determinants of prolactin in postmenopausal Chinese women in Singapore. *Cancer Causes Control* 2018; 29(1):51-62.
26. Espinosa de los Monteros A, Cornejo J, Parra A. Differential prolactin response to oral metoclopramide in nulliparous versus parous women throughout the menstrual cycle. *Fertil Steril* 1991; 55(5):885-9.
27. Musey VC, Collins DC, Musey PI, Martino-Saltzman D, Preedy JR. Long-term effect of a first pregnancy on the secretion of prolactin. *N Engl J Med* 1987; 316(5):229-34.