

(بخش اول)

ریسک فاکتورهای کنسر برست

دکتر حلیمه محمدی متخصص جراحی عمومی

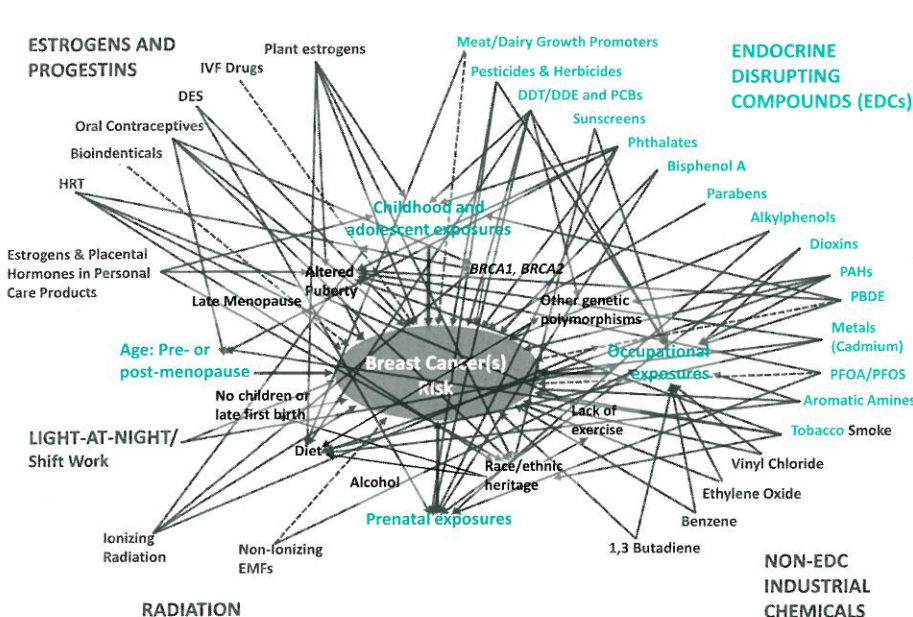
چکیده

کانسر برست در واقع مهم ترین کانسر در بین زنان است که تشخیص زود هنگام آن می تواند باعث درمان کامل آن شود ولی تشخیص دیر هنگام آن با مرگ و میر بالایی همراه است. از طرفی عوامل متعددی که تحت عنوان ریسک فاکتورها شناخته می شوند، شناخته شده اند که به دو دسته هورمونی و غیر هورمونی تقسیم می شوند. فاکتورهای پروداکتیو چون حاملگی و سن حاملگی، تعداد آن، سن منارک، منوپوز، شیردهی بررسی شده اند. آلل های پرخطر و خطر متوسط خوب شناخته شده اند و نیز ۱۰۰ مورد از آلل های پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی نیز بررسی شده اند و هنوز در حال شناسایی آلل های دیگر هستند که در زنان بیشتر دیده می شود و نژادهایی چون قفقازی ها بیشتر بدان مبتلا می شوند. عوامل موثر دیگر شیمیایی و هورمون های اگزورن و اشق ها نیز وجود دارند که با تغییر سبک زندگی در اکثر موارد می توان ریسک را کاهش داد. زنان نیازمند راهنمایی جهت کاهش ابتلا می باشند.

کلیدواژگان: سرطان پستان، ریسک فاکتورها، هورمون، پروداکتیو.

پیشگفتار

سرطان پستان یکی از شایع ترین سرطان های زنان در جهان است. در سال ۲۰۱۲، ۱۶۷ میلیون مورد جدید آن شناخته شد و در سال ۲۰۱۵، ۷۰ هزار مورد مرگ داشته است. این سرطان حدود ۲۵٪ زنان مبتلا به سرطان در تمام دنیا را تشکیل می دهد که این مورد در آمریکا ۷۰٪ می باشد. شایع ترین سرطان شناخته شده در زنان ۱۵-۳۹ سال جهان است که متأسفانه اغلب اوقات در سنین قبل یائسگی در مراحل پیشرفته کشف می شود. همچنین ثابت شده است که پروگنوز این



شکل ۱

بیماری در سنین پائین تر، بدتر است. بیماری کانسر برست یک بیماری متاستاتیک است که به اعضاء دوردست مثل استخوان، کبد، ریه و فقر منتقل می شود که وجود این موارد می تواند درمان را سخت یا غیرممکن سازد. بنابراین تشخیص زودرس ضروری است و به نظر می رسد تشخیص زود هنگام با پروگنوز خوب همراه باشد. در آمریکای شمالی بقای عمر ۵ ساله بالای ۸۰٪ است. با توجه به بحث اهمیت تشخیص زود هنگام در کانسر برست و همینطور بحث پیشگیری شناخت ریسک فاکتورها و تا حد لزوم اجتناب از آنها مهم است (شکل ۱).

ریسک فاکتورها

به طور کلی ریسک فاکتورها را می توان به دو گروه تقسیم کرد:

گروه اول: ریسک فاکتورهای غیرقابل اجتناب که در این گروه با توجه به غیرقابل اجتناب بودن بحث اسکرین در تشخیص زودهنگام بسیار ضروری است. این گروه شامل سن، جنس، نژاد و ژنتیک است که باعث تغییرات بافت نوپلاستیک پرولیفراتیو غدد شیری می شود.

گروه دوم: ریسک فاکتورهای متغیر و قابل تغییر. این گروه عمدتاً مرتبط با ریسک فاکتورهای محیطی یا خارجی و داخلی می شود. ریسک فاکتورهای خارجی شامل سبک زندگی، رژیم غذایی، عوارض دارویی، سیگار، الکل و تاثیر آنها روی پروسه های نوپلاستیک است.

ریسک فاکتورهای داخلی

سن: اولین فاکتور این گروه سن است، سن زمان تشخیص بیماری نوپلاستیک. اغلب مواقع کنسر در سنین یائسگی و بعد از ۵۰ سال دیده می شود (۸۰٪) شیوع کنسر برست به طور واضح در سنین قبل از ۴۵ سالگی کمتر است. افزایش ریسک کنسر در زنان بین ۵۹-۴۰ سال وجود دارد. در آمریکا در سال ۲۰۱۶، ۹۹.۳٪ مرگ های مرتبط با کنسر در سنین بیشتر از ۴۰ سال و ۷۷.۳٪ در سنین بیشتر از ۶۰ گزارش شده است. کنسر برست در زنان بعد از ۵۹ سالگی کاهش می یابد و بعد از ۷۰ سالگی بسیار کم می باشد. یک رابطه بین سن هنگام تشخیص بیماری نوپلاستیک و میزان ریسپتور استروژن است. تومورهای ER+ با افزایش سن افزایش می یابند در حالیکه بیماری های ER- در سن ۵۰ سالگی به حالت پلاتو می رسند. این پروسه چربی بالا بودن میزان تومورهای ER+ را در زنان بعد از یائسگی نشان می دهد.

جنس: کمتر از ۱٪ مبتلایان به این سرطان را مردان تشکیل می دهند. هر چند در سه دهه اخیر شیوع این سرطان نیز در مردان رو به افزایش بوده است. توضیح این پدیده سخت است. به نظر می رسد شهرنشینی باعث فعالیت کمتر و چاق شدن شده است و از طرفی افزایش طول عمر نیز موثر است. ریسک فاکتورهای دیگر به نظر می رسد با افزایش سطوح استروژن به علت چاقی که با تخریب فانکشن هورمون های مردانه به دست می آید یا سندرم Klinefelter همراه است.

نژاد: یک فاکتور داخلی بسیار مهم است. در نژاد قفقازی ۱۲۷.۴ مورد کنسر برست به ازای هر ۱۰۰ هزار نفر جمعیت یافت می شود که در سیاه پوستان ۱۴۴ نفر به ازای هر ۱۰۰ هزار نفر است. همینطور این آمار در نژاد

اسپانیایی نیز پایین است. سیاه پوستان آمریکا در وسط می باشند هر چند میزان شیوع در زنان سیاه پوست کمتر است ولی میزان مورتالیتی در آنان بیشتر است. (۴۲٪ مرگ و میر بیشتر)

ژن: ریسک فاکتور بعدی ژن فرد می باشد که معروف ترین آنها ژن های BRCA1/2 است. مطالعات فامیلی، دوقلوها اثرات ژنتیکی گوناگونی را نشان داده است. سه نوع آلل یافت شده است. آلل پرخطر، آلل با خطر متوسط و آلل کم خطر. آلل های BRCA1/2، آلل TP53، PTEN و احتمالاً PAIB2 با ریسک بالای کنسر فامیلی همراه هستند ولی این آلل ها نادر هستند. موتاسیون های با ریسک متوسط CHEK2، ATM که دو تا چهار برابر افزایش ریسک را در بالغین دارند. در اکثر موارد ژنتیکی مسئول سرطان آلل های پرخطر و با ریسک متوسط نیستند بلکه حدود ۱۰۰ پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی با ریسک کم یافت شده اند که مسئول اکثر موارد ژنتیکی هستند.

ساب تایپ های مختلف کنسر برست وجود دارد که معروف ترین آنها ER، PR، و انکوژن HER2 neu است. زنان جوان تر و خصوصاً سیاه پوستان بیشتر از بقیه مبتلا به نوع Triple negative هستند همین طور لاتین ها هم بیشتر نسبت به بقیه تومورهای Triple negative می گیرند. به طور کلی یک چهارم همه کنسرهای برست مرتبط با FH هستند. زنانی که مادران یا خواهر آنها کنسر برست دارند بیشتر مستعد ابتلا هستند. در انگلستان ریسک ابتلای یک فرد با خویشاوند درجه اول مبتلا ۱.۷۵ برابر افراد عادی جامعه است. اگر خویشاوندان مبتلا دو یا چند نفر از بستگان درجه اول باشند ریسک در فرد ۲.۵ برابر است.

فاکتورهای رپروداکتیو: همچون سن منارک، منوپوز دیررس، سن بالا در اولین حاملگی و تعداد کم حاملگی می تواند ریسک را افزایش دهد. هر سال تاخیر در یائسگی باعث افزایش ۳٪ کنسر برست می شود و هر ۱ سال تاخیر در سن منارک ۵٪ و هر زایمان ۱۰٪ ریسک را کاهش می دهند. اگر منارک قبل از ۱۲ سالگی رخ دهد میزان استروژن در هر سیکل بیشتر از کسانی است که منارک آنها بعد از ۱۲ سالگی است.

اولین حاملگی موفق نیز مهم است. حاملگی در سنین پائین تر باعث کاهش ریسک کنسر می شود. همینطور شیردهی باعث کاهش ریسک می شود. در کسانی که شیردهی دارند کاهش ریسک کنسرهای ER+ در سنین بعد از یائسگی رخ می دهد. هر سال شیردهی ۴۳٪ ریسک بیماری های نوپلاستیک را کاهش می دهد. متأسفانه این اثر کاهشی در زنان کشورهای اروپایی مشاهده نشده است که احتمالاً مرتبط با عادات

وجود موتاسیون‌های کمتر با کاهش ریسک همراه است و زایمان در سنین بیشتر از ۳۵ سالگی ریسک فاکتور محسوب می‌شود. امروزه به نظر می‌رسد یکی از علل افزایش میزان شیوع کنسر برست در جمعیت نیز همین حاملگی‌های دیر هنگام باشد چرا که در دو دهه اخیر میزان افزایش حاملگی بعد از ۳۰ سال شدیداً افزایش یافته است و تعداد حاملگی‌ها و دوره‌های شیردهی نیز کاهش یافته است.

در کنار این مسائل مشکلات مربوط به شهرنشینی و سبک زندگی و همچنین غربالگری نیز در اثر افزایش میزان کنسر برست بی‌تاثیر نبوده است. به هر حال افزایش فاصله بین منارک تا اولین حاملگی اثرات عوارض جانبی اولین حاملگی را بیشتر می‌کند. مطالعات دیگر نشان داده‌اند که افزایش ریسک سرطان پستان در زایمان اخیر در میان زنان جوان‌تر به علت اثر ژنتیک است. در دو مطالعه ارتباط قوی‌تری بین زایمان اخیر و ریسک کنسر برست بین زنان با خواهر یا مادر مبتلا به کنسر برست دیده شده است. معمولاً در صورتی که تومور بعد از زایمان تشخیص داده شود نسبت به تومورهایی که در دوران حاملگی یافت می‌شود پیشرفته‌تر هستند و سورویوال کمتری دارند. عواملی که باعث افزایش کوتاه مدت ریسک کنسر برست در حاملگی می‌شود احتمالاً مرتبط با سن، تعداد حاملگی، مصرف OCP، شیردهی، FH و یا ساب تایپ‌های تومور است. تاثیرپذیری بافت پستان‌ها از کارسینوژن‌ها بعد از حاملگی کاهش می‌یابد که به علت تغییرات دائمی غدد شیری است. این موضوع در مورد تاثیرپذیری به موتاسیون نیز صادق است که در پیگیری زنان تحت اکسپوژر به بمب اتم یافت شده است.

تعداد زایمان‌ها: همانطور که بیان شده هر زایمان تا ۱۰٪ با کاهش ریسک کنسر برست همراه است.

سقط جنین: یک نظریه بیان می‌دارد که در دوران حاملگی سلول‌های پستانی حساس به موتاسیون هستند و در اوایل حاملگی به علت رشد سریع اپیتلیوم پستان تعداد سلول‌های غیر قابل تمایز افزایش می‌یابد. در صورت وارد شدن به تریمستر سوم این سلول‌ها تمایز می‌یابند و اگر وارد این تریمستر نشوند ریسک سرطان افزایش می‌یابد. البته این موضوع هنوز به طور کامل ثابت نشده است و جای بحث و بررسی دارد.

یائسگی: مطالعات نشان داده است در صورت اوو فوروکٹومی قبل از ۴۰ سالگی ۵۰٪ ریسک کنسر برست کاهش می‌یابد که این درصد در ناقلین BRCA1/2 بیشتر مشهود است. ریسک سرطان پستان به ازای هر سال تاخیر سن یائسگی بعد از ۵۵ سالگی ۳٪ افزایش می‌یابد.

فرهنگی است چرا که با برگشت سریع زنان به محل کار دوره شیردهی بسیار کاهش می‌یابد. در مطالعات ثابت شده است که ناقلین موتاسیون BRCA1 که یکسال بچه‌های خود را شیر می‌دهند کاهش ۳۲٪ ریسک کنسر برست را دارند ولی این اثر محافظتی در ناقلین BRCA2 وجود ندارد. در زنان شیرده مبتلا به کنسر برست ابتلا به تومور ER+ سه برابر بیشتر از زنان غیرشیرده است.

در مطالعات collaborative یافت شد که کاهش کنسر برست از ۶.۳ نفر به ازای هر صد نفر به ۲.۷٪ به علت افزایش میانگین بچه‌ها و شیردهی طولانی‌تر بوده است. امروزه با توجه به عدم تمایل بسیاری از زنان به حاملگی و یا حاملگی در سن کم به نظر می‌رسد تشویق زنان به شیردهی می‌تواند به عنوان یک عامل کاهش ریسک عمل کند.

مورد دیگر حاملگی است. حاملگی در ساب تایپ‌های مختلف کنسر اثرات مختلفی دارد. مثلاً بدون وضعیت منوپوز و بدون مد نظر گرفتن ساب تایپ‌های حاملگی ریسک کلی کنسر برست را ۳۰٪ کاهش می‌دهد ولی در زنان حامله افزایش ۵۰-۹۰٪ ریسک در کنسرهای Basal-like ER و PR منفی وجود دارد.

تومورهای برست تشخیص داده شده بعد از زایمان اغلب در مراحل پیشرفته هستند و با سورویوال پایین‌تری همراه هستند. در دوران حاملگی به نظر می‌رسد به علت میزان بالای استروژن پروژسترون و رشد سریع سلول‌های برست تومورهای از قبل موجود در برست، دچار رشد می‌شوند. در دو مطالعه ارتباط قوی بین زایمان اخیر و ریسک سرطان پستان بین زنان با خواهر یا مادر مبتلا به کنسر برست دیده شده است. با توجه به شواهد بالا باید روی عوامل حین حاملگی یا بعد از زایمان که زن حامله با آنها رو به رو است فوکوس شود؛ مثل تبدیل غدد شیری به حالت غیرشیرده. عوامل microenvironmental زمینه را برای مهاجرت سلول‌های سرطان و متاستاز مناسب می‌کنند.

عواملی که باعث افزایش کوتاه مدت ریسک کنسر برست در حاملگی می‌شوند احتمالاً مرتبط با سن، تعداد حاملگی، مصرف OCP، شیردهی، FH یا ساب تایپ‌های تومور است. به طور کلی زنان نولی پار ریسک بالایی برای کنسر برست دارند که این ریسک در سنین بعد از ۴۰-۴۵ سالگی بالاتر می‌باشد. در اولین دهه بعد از حاملگی ریسک کنسر برست مختصری افزایش می‌یابد چرا که سلول‌های پستان در طول حاملگی دچار تغییر جهت شیردهی می‌شوند که این تغییرات گاهی باعث رشد سلول‌های موتاسیون یافته می‌شود از این رو اولین زایمان در سنین پایین‌تر با توجه به

روی افزایش رشد سلول‌ها در صورت وجود موتاسیون ریسک کنسر برست افزایش خواهد یافت.

نتیجه

با توجه به میزان شیوع بالای کنسر برست در بین زنان، اندیشیدن به راهکارهایی جهت کاهش میزان آن، اهمیت فراوانی دارد و مهم‌ترین بحث این زمینه، یافتن ریسک فاکتورها می‌باشد. امروزه مطالعات گسترده و متعددی در سراسر جهان در این باره در حال انجام است و تا به حال ریسک فاکتورهای متعددی نیز یافت شده است و در کنار آن اما و اگرهای فراوانی نیز برای ریسک فاکتورهای احتمالی با توجه به تاثیر عوامل ژنتیکی و محیطی مطرح شده است. از جمله عوامل مرتبط با هورمون (جدول ۱) و عوامل محیطی گوناگون و شامل مواد شیمیایی و اشعه‌ها، مشاغل و وضعیت آنها یک بحث بسیار مهم در این مورد، بحث سبک زندگی است که با آموزش مناسب آن و شناساندن ریسک فاکتورها به خانواده‌ها می‌توان کمک فراوانی برای پیشگیری کنسر برست به خانواده‌ها انجام داد.

ضایعات پرولیفراتیو خوش خیم: که در بافت غددی رخ می‌دهند. در این افراد به طور واضح ریسک ابتلا به ضایعات بدخیم افزایش می‌یابد. اگر این ضایعات با آتیپی و سابقه فامیلی مثبت یا وجود نئوپلاسم‌های برست در خویشاوندان درجه I و II همراه باشد؛ ریسک ایجاد کنسر برست ۱۱ برابر افراد بدون آتیپی و بدون سابقه فامیلی است.

استروژن اندوزن: در تخمدان تولید می‌شود؛ پس اوو فورکتومی باعث کاهش ریسک کنسر برست می‌شود. همینطور تعداد کمتر حاملگی و شیردهی سن پائین متارک یا سن یائسگی بالا با افزایش ریسک کنسر برست همراه است که همه اینها نشانه نقش استروژن در این کنسر است. بعد از یائسگی عمده هورمون استروژن در بافت چربی تولید می‌شود به همین علت افراد یائسه چاق با ریسک بالاتر کنسر برست روبه روهستند. شواهدی از تاثیر آندروژن‌ها (با تبدیل شدن به استروژن) و پرولاکتین روی افزایش کنسر برست وجود دارد. در مورد پرولاکتین به نظر می‌رسد تاثیر آن روی رشد سریع‌تر سلول‌ها (چه خوش خیم و چه بدخیم) در صورت وجود ترانسفورماسیون باشد. همینطور در مورد IGF1 و تاثیر آن

Table 1 Carcinogenicity classifications and sources of exposures for hormones in pharmaceuticals and personal care products

Product	IARC	NTP	Source of exposure
Diethylstilbestrol	1	K	Formerly prescribed to pregnant women to sustain viable pregnancies
Hormone Replacement Therapy	1		Treatment of symptoms experienced in menopause
Conjugated equine estrogens	2A		
Medroxyprogesterone acetate			
Bioidentical hormones	1		
Oral contraceptives	1		Contraception
Infertility treatment drugs			Infertility treatment
Clomiphene citrate	1		
Gonadotropins			
Hormones in personal care products	1		Use of placental extracts in personal care products, especially products marketed to women of color

International Agency for Research on Cancer (IARC) classifications: 1 = Carcinogenic to humans, 2A = Probably carcinogenic to humans, 2B = Possibly carcinogenic to humans, 3 = Not classifiable as to its carcinogenicity to humans; U.S. National Toxicology Program (NTP) classifications: K = Known to be a human carcinogen, RA = Reasonably anticipated to be a human carcinogen. Source of exposure list contains most common exposure sources

Reference:

1. Marzena K, Ciszewski T, Karolina TS and etal. Breast cancer risk factors. Prz Menopauzalny, 2015
2. Guo Y, Anderson W, Shu X and etal. Genetically predicted body mass index and breast cancer risk: mendelian randomization analysis of data from 19000 women of European descent; PLOS medicine, 2016
3. Nichols HB, Schoemaker MJ, Wright LB and etal. The premenopausal breast cancer collaboration: A pooling project of studies participating in the national cancer institute cohort consortium. Cancer epidemiol biomarkers prev; 2017
4. Gray JM, Rasanayagam S, Engel C and etal. State of the evidence 2017: An update on the connection between breast cancer and the environment. Environ health; 2017