



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی استان مرکزی
دانشکده پزشکی

پایان نامه

جهت دریافت درجه دکتری حرفه‌ای در رشته پزشکی

عنوان

بررسی توزیع فراوانی عوامل مساعد کننده سرطان پستان در
زنان مراجعه کننده به مراکز تشخیصی و درمانی شهرستان
اراک از آغاز سال ۱۳۸۰ تا پایان شهریور ۱۳۸۳

استاد راهنما

دکتر شعبانعلی علیزاده

متخصص جراحی عمومی ، استادیار دانشگاه

استاد مشاور

دکتر کامران مشفق

فوق تخصص انکولوژی ، استادیار دانشگاه

گردآوری

مرتضی غریبی



IRANDOC

وزارت علوم، تحقیقات و فناوری
پژوهشگاه علوم و فناوری اطلاعات ایران
مرکز اطلاعات و مدارک علمی ایران

سال تحصیلی ۸۲-۸۳

۱۵۰۳۲۵

۳۸۹/۱۰/۲۰

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
	فصل اول : مقدمات و کلیات
۱	۱-۱ تاریخچه
۳	۱-۲ بیان مسئله
۵	۱-۳ کلیات
۱۲	۱-۴ اپیدمیولوژی
۱۴	۱-۵ فاکتورهای مساعد کننده
۲۱	۱-۶ تشخیص و جنبه های بالینی
۴۸	۱-۷ طول دوره و پروگنوز
۵۹	۱-۸ درمان
۸۱	۱-۹ اهداف
	فصل دوم : مروری بر مطالعات انجام شده
۹۳	۲-۱ مروری بر مطالعات انجام شده
	فصل سوم : متدلوژی و روش تحقیق
۹۶	۳-۱ نوع مطالعه و جامعه مورد آزمون
۹۶	۳-۲ روش نمونه گیری و حجم نمونه
۹۶	۳-۳ روش کار
۹۷	۳-۴ روش آماری تجزیه و تحلیل اطلاعات
۹۷	۳-۵ تعریف واژه ها
۹۹	۳-۶ متغیرها
	فصل چهارم : ارائه نتایج ، جداول و نمودارها
۱۰۰	۴-۱ بیان نتایج
۱۰۱	۴-۲ نمودارها
	فصل پنجم : بحث و نتیجه گیری
۱۱۹	۵-۱ بحث و نتیجه گیری
۱۲۱	۵-۲ پیشنهادات
	فصل ششم : خلاصه فارسی و انگلیسی
۱۲۲	۶-۱ خلاصه فارسی
۱۲۴	۶-۲ خلاصه انگلیسی
	فصل هفتم : منابع
۱۲۶	۷-۱ منابع

فصل اول

کلیات

۱-۱- تاریخچه

اولین مدرک تاریخی که به کارسینوم پستان اشاره داشت، به مکتوبات جراحی Edwin Smith در ۲۵۰۰ تا ۳۰۰۰ سال قبل از میلاد مسیح مربوط می‌شود. این نوشته مربوط به یک بیمار مرد می‌باشد ولی در واقع بیشتر علائم بالینی کارسینوم پستان را توصیف کرده است. نویسنده این مکتوب در پایان نتیجه می‌گیرد که «بیماری هیچ درمانی ندارد». تا قرن اول بعد از میلاد نوشتجات کمی در مورد تومورهای پستان وجود دارد. هیچ اشاره مستقیمی درباره درمان سرطان پستان در مکتوبات بقراط (Corpus Hippocraticum) وجود ندارد.

ارزش جراحی در درمان مراحل اولیه سرطان پستان در نوشته‌های Celsus در قرن اول میلادی مطرح شده است. ترجمه قسمتی از این مقاله می‌گوید: «به غیر از cacoethes (منظور مراحل اولیه ضایعه است)، هیچیک از این ضایعات را نمی‌توان از بدن خارج کرد و به کار بردن هرگونه درمان دیگری می‌تواند موجب تحریک ضایعه شود. هرچه عمل جراحی شدیدتر و وسیع‌تر باشد، ضایعه با شدت بیشتری رشد خواهد کرد.» Galen در قرن دوم میلادی مشاهدات بالینی خود را این چنین توصیف می‌کند:

گاهی در پستان توموری به چشم می‌خورد که دقیقاً مثل خرچنگ است. این حیوان در دو طرف بدنش پاهایی دارد. در این بیمار نیز وریدهایی به طور غیرطبیعی از اطراف ضایعه رشد می‌کنند که به شکل همان پاهای خرچنگ بنظر می‌رسند. ما اغلب بیماری را در مراحل اولیه درمان کرده‌ایم اما بعد از اینکه ضایعه کاملاً بزرگ شد، به غیر از عمل جراحی با هیچ وسیله‌ای

نمی‌توان آن را درمان کرد. در عمل جراحی سعی می‌کنیم تومور را به شکل دایره‌ای که محیط آن در ناحیه بافت سالم پستان قرار می‌گیرد، خارج کنیم.

سیستم طبابت Galen نئوپلاسم‌ها را به زیادی صفرای سیاه (black bile) نسبت می‌دهد. وی معتقد بود که خارج ساختن یک ضایعه موضعی نمی‌تواند عدم تعادل سیستمیک مولد بیماری را درمان کند. فرضیه‌های Galen تا دوره رنسانس بر علم طب حکمفرما بود. در آن موقع عمل جراحی یک روش گمراه کننده، بیهوده و غیر عاقلانه تلقی می‌شد و این قاعده بر ذهن اغلب اطبا حاکم بود.

با روی کار آمدن سیستم Morgagni، فرضیات Galen مردود شد. در این زمان شیوه‌های درمانی بهتری، از جمله ماستکتومی توتال (به طریق فوق‌العاده ابتدایی) و دیسکسیون آگزایلا، روی کار آمد. عمل جراحی پستان در ابتدا به صورت آمپوتاسیون ساده پستان بود و سپس بتدریج این شیوه تکامل یافت. LeDran در قرن هیجدهم فرضیه هومورال Galen را رد کرد و اظهار داشت که سرطان پستان در واقع یک بیماری موضعی است که به وسیله سیستم لنفاتیک به غدد لنفاوی ناحیه‌ای گسترش می‌یابد. او غدد آگزیلری بزرگ را در بیماران مبتلا به سرطان خارج می‌کرد.

Halsted و meyer همزمان با هم در سال ۱۸۹۴ نتیجه اعمال جراحی خود را در درمان سرطان پستان، منتشر کردند. آن دو از روش ماستکتومی رادیکال برای درمان سرطان پستان استفاده کردند و نتایج رضایتبخش آن را در کنترل موضعی و ناحیه‌ای سرطان نشان دادند. این دو جراح برجسته کسانی بودند که در آن دوره، ماستکتومی رادیکال را به عنوان بهترین روش درمان

سرطان پستان معرفی کردند. هر دو نفر در جراحی‌هایشان تمام غدد لنفاوی آگزینا را از محل عضله latissimus dorsi در خارج تا حد ورودی قفسه سینه (thoracic inlet) در داخل و در تمام سطوح خارج می‌کردند. آنان به طور روتین عصب توراسیک بلند (long thoracic n.) و تمامی عروق و اعصاب thoracodorsal را یکجا به همراه محتویات آگزینا خارج می‌کردند.

در دهه ۱۹۳۰، D.H. Patey (بیمارستان Middlesex، لندن) روش «ماستکتومی رادیکال تعدیل شده» (modified radical mastectomy) را به کار برد. وی دلایلی را که بر اساس آنها روش ماستکتومی رادیکال برای مواردی که بیماری موضعی پیشرفته مشهود نبود بکار برده می‌شد، رد کرد. روش ابداعی او به این صورت بود که پستان و محتویات آگزینا را کاملاً خارج می‌کرد ولی عضله پکتورالیس ماژور را نگاه می‌داشت. با برداشتن عضله پکتورالیس مینور و کنار زدن پکتورالیس ماژور می‌توان براحتی به آگزینا دسترسی پیدا کرد. روشی که Madden و Auchincloss ابداع کردند همان ماستکتومی رادیکال تعدیل شده بود، با این تفاوت که آنها هر دو عضله پکتورالیس ماژور و مینور را نگاه می‌داشتند. استفاده از این روش دسترسی به غدد قله آگزینا (غدد سطح سوم) را محدود می‌سازد و در نتیجه خارج کردن غدد آگزینا به اندازه روش Patey کامل نیست. (۱۳)

۲-۱- بیان مسئله

آمارهای ارائه شده دلالت بر شیوع بالای سرطان پستان در زنان دارند و معمول‌ترین سرطان پس از سرطان ریه سرطان پستان می‌باشد. در آمریکا تقریباً ۳ میلیون نفر دچار این بیماری

هستند و هر ۱۳ دقیقه یک نفر در اثر این بیماری می‌میرند. (۱) حدود یک یازدهم حدود زنان

استرالیایی تا سن ۷۵ سالگی مبتلا به این بیماری می‌شوند. (۲)

مطابق تحقیقات شیوع سرطان پستان در کشورهای آسیایی پیشرفته در سه دهه گذشته افزایش

یافته و بیش از ۲ برابر بوده است. (۴)

شیوع این بیماری در کشورمان نیز رو به افزایش است گرچه تحقیقات زیادی در رابطه با علت

این نوع سرطان بی‌پاسخ مانده‌اند اما تحقیقات اپیدمیولوژیک تأکیدی به‌روی فاکتورهای

خطر ساز در ایران نداشته‌اند. (۱۰)

در مورد عوامل خطر ساز سرطان پستان زنان کشورهای غربی بطور وسیع مورد پژوهش قرار

گرفته‌اند و عواملی چون چاقی، سن شروع قاعدگی، سن اولین و آخرین بارداری، سن ازدواج

و یائسگی به عنوان مهمترین عوامل مورد شناسایی قرار گرفته‌اند. (۴)

گردیدل دلامارک عوامل خطر ساز را به دو دسته ماژور و سایر ریسک فاکتورها تقسیم کرده‌اند

و یک فاکتورهای ماژور شامل جنس، سن، سابقه خانوادگی و وجود سابقه قبلی می‌باشد. سایر

ریسک فاکتورها نیز شامل قاعدگی زودرس، منوپوزیریس، تاخیر در سن اولین حاملگی، سیکل

قاعدگی بیشتر بچه‌دار نشدن، وزن بالا، استفاده از الکل و هورمون‌ها می‌باشد (۶)

سطح پایین فولیک اسید و ویتامین‌های B12-B6 نیز جزء سایر ریسک فاکتورهای بیماریهای

مزمن و کانسره‌های کولون و پستان اعلام شده‌اند. (۷)

در پژوهش‌هایی که در شهرهای کشورمان انجام شده است خطر سرطان پستان با عوامل از

قبیل سبک زندگی، عوامل مربوط به تولیدمثل و باروری سابقه ابتلا و ابستگان درجه یک، رژیم

غذایی، گروه‌های خونی، تنش‌های مهم مصرف سیگار و غیره مرتبط می‌باشد. (۹و۸)

آنچه که مسلم است پیشگیری از ابتلا به سرطان از جمله مهمترین مسائل بهداشت و درمان است و همواره مورد تأکید است چرا که در زمانی که فرد دچار بیماری می شود در اکثر موارد مکان درمان کافی نیست به علاوه هزینه های درمانی آن بسیار گران قیمت می باشد و در نهایت نتایج مطلوبی را هم دنبال ندارد نکته بسیار ظریف و پراهمیت این است که اگر این بیماری در مراحل ابتدایی و در زمانی که هنوز هیچ گونه آثار و علایمی را در فرد ایجاد نکرده است تشخیص داده شده در بسیاری از موارد امکان درمان و کنترل آن در حد بالایی وجود دارد.

(۱۰)

بنابراین تشخیص عوامل خطر ساز یا مساعد کننده بیماری بهترین و مؤثرترین شیوه پیشگیری از مشکلات جدی تر و بالاتر بودن طول عمر این بیماران می باشد.

بزرگش فعلی با هدف تعیین توزیع فراوانی عوامل مساعد کننده در مبتلایان به سرطان پستان بوسیله پرسشنامه تنظیم شده از طریق مصاحبه با بیماران تکمیل و مورد تجزیه و تحلیل قرار خواهد گرفت.

همچنین آنچه در سالهای اخیر دیده می شود آن است که سرطان سینه در افراد زیر ۳۵ سال همچنین در افرادی که از نظر جثه لاغر اندام تر می باشند دیده می شود. همچنین در افرادی که از نظر اقتصادی در مرتبه های پایین و سن ازدواج آنها زودتر بوده است بیشتر دیده می شود این مطالعه به بررسی صحت موارد فوق می پردازد.

پستان یا غده پستانی وجه مشخصه پستانداران است. این غده از هنگام بلوغ تا مرگ دستخوش یکسری تغییرات مداوم فیزیکی و فیزیولوژیک می شود که مربوط به دوره های قاعدگی، حاملگی، بارداری و یائسگی می باشند. اهمیت بیماری های پستان در جوامع غربی با افزایش روزافزون موارد ابتلا به سرطان پستان، افزایش می یابد. در حال حاضر از هر دو خانم یک نفر در مورد بیماری های پستان با پزشک خود مشورت می کند، تقریباً از هر چهار خانم یک نفر تحت بیوپسی پستان قرار می گیرد و از هر نه خانم آمریکایی یک نفر مبتلا به یکی از انواع کارسینوم پستان می شود. (۱۱)

پستان یا توده پستانی در واقع یک غده عرقی با تغییر شکل زیاد است که از لایه اکتودرم منشأ گرفته و سپس آرئول ها و مجاری را تشکیل می دهد پستان به داخل فاشیای سطحی جدار قفسه سینه قرار دارد و دارای ۱۵-۲۰ لوب بافت غده ای از نوع توبولوآلوئولر می باشد. بافت همبند فیروز این لوب ها را بهم متصل می سازد. بافت چربی فراوان نیز در بین لوبها وجود دارد و بافت فاشیای عمقی بین بافت پستان و عضله پکتورالیس قرار گرفته است. (۱۲)

۱-۳-۱ آناتومی پستان

اپیدرم روی نوک پستان و آرئول شدت پیگمانته و به میزان متغیری چین دار می باشد. این مجموعه به وسیله اپی تلیوم سنگفرشی مطبق کراتینیزه، پوشیده شده است. در هنگام بلوغ، میزان پیگمانتاسیون افزایش می یابد و نوک پستان برجسته می شود. در طول بارداری آرئول بزرگتر می شود و پیگمانتاسیون آن افزایش می یابد. الیاف عضله صاف پستان در داخل بافت همبند متراکم این ناحیه به شکل شعاعی و حلقوی، و در مسیر مجاری شیری به شکل طولی قرار می گیرند و تا نوک پستان در پاسخ به تحریکات مختلف حسی و حرارتی می باشند.

آرئول حاوی غدد چربی، غدد عرق و غدد فرعی آرئولو می باشد. این غدد فرعی برجستگی های کوچکی به نام توبرکول های مونت گومری (Montgomery tubercles) را روی سطح آرئول ایجاد می کنند. نوک پستان، در قسمت پایلای درم دارای پایانه های حسی فراوان و اجسام مایستر (Meissner's corpuscles) می باشد؛ تعداد این اجسام در ناحیه آرئول اندک است. عصب رسانی حسی غنی پستان، بخصوص در ناحیه نوک پستان و آرئول از اهمیت زیادی برخوردار است، چرا که مکیدن نوک پستان توسط شیرخوار، موجب تحریک یک سری رفلکس های عصبی - شیمیایی می شود که نتیجه آن ترشح شیر از پستان (milk letdown) است.

بافت پستانی غیرفعال: غدد توبولوآلوئولر (tubuloalveolar) که از غدد عرقی تغییر شکل یافته اپیدرم به وجود آمده اند، در داخل بافت زیرجلدی قرار دارند. در بالغین هر ۱۵ تا ۲۰ لوب غدد منشعب توبولوآلوئولر (که به طور نامنظم قرار گرفته اند)، به یک مجرای شیری (lactiferous duct) به قطر ۲ تا ۴ میلیمتر منتهی می شوند که این مجرا نیز به داخل یک منفذ کوچک به قطر ۰/۴ تا ۰/۷ میلیمتر باز شده و نهایتاً وارد آمپول نوک پستان می شود. هر یک از مجاری، درست در زیر آرئول، دارای یک بخش متسع به نام سینوس شیری (lactiferous sinus) می باشند.

اپی تلیوم مجاری شیری از نوع سنگفرشی مطبق است که بتدریج در طول مجرا به دو لایه سلول های مکعبی تبدیل می شود و سپس بتدریج بصورت یک لایه منفرد از سلول های استوانه ای یا مکعبی درمی آید که باقیمانده سیستم مجاری را می پوشاند. یک سری سلول های میوایی تلیال (myoepithelial) با منشاء آکتودرمی، در بین سلول های اپی تلیال سطحی لایه بازال

قرار می‌گیرند. این سلولها در بخش ترشحي غده و در مجاری بزرگتر، دارای میوفیبریل بوده و از لحاظ میکروسکوپی مشابه سلولهای عضلانی صاف می‌باشند.

پستانهای غیرفعال، بیشتر حاوی عناصر مجرای هستند تا عناصر غده‌ای، و عناصر غده‌ای موجود در آنها بیشتر به صورت پراکنده قرار گرفته‌اند. در هنگام قاعدگی، پستان دستخوش یک سری تغییرات دوره‌ای می‌گردد. در فازهای اولیه چرخه، مجاری کوچک (ductules) به شکل طناب‌هایی نمایان می‌شوند که یا اصلاً حاوی لومن نبوده و یا به طور پراکنده دارای لومن می‌باشند. در حوالی تخمک‌گذاری، ارتفاع سلولهای ترشحي به واسطه تحریکات استروژنی افزایش یافته، لومن در داخل مجاری تشکیل می‌شود و مقادیر کمی ترشحات در داخل مجاری جمع می‌گردد. سپس مقادیری چربی و مایعات در داخل بافت همبند تجمع می‌نماید. در صورتی که تحریکات هورمونی ادامه نیابد، اجزاء غده‌ای تحلیل می‌روند و در ادامه چرخه قاعدگی به صورت غیرفعال باقی خواهند ماند.

خونسازی

عروق اصلی تغذیه کننده پستان عبارتند از ۱- عروق سوراخ کننده (perforating) از شریان پستانی داخلی (internal mammary)؛ ۲- عروق جانبی شریان‌های بین‌دنده‌ای خلفی؛ و ۳- بعضی عروق منشعب از شریان آگزیلری، از جمله شریان‌های highest thoracic و lateral thoracic و شاخه‌های پکتورال شریان توراكوآکرومیال. شریانهای دوم، سوم و چهارم سوراخ‌کننده قدامی شاخه‌هایی می‌دهند که تحت عنوان شریانهای پستانی داخلی در داخل پستان پخش می‌شوند. شریان تورااسیک خارجی دارای شاخه‌هایی برای عضلات سراتوس قدامی، پکتورالیس ماژور و مینور، و ساب‌اسکاپولاریس می‌باشد. از این شریان شاخه‌های

شریانی خارجی پستان هم منشعب می‌شوند که قسمت‌های جانبی عضله پکتورالیس ماژور را تغذیه می‌کنند.

سیستم وریدی پستان مسیر سیستم شریانی را تعقیب می‌کند؛ درناژ وریدی پستان عمدتاً به داخل آگزیلا صورت می‌گیرد. سه شبکه وریدی اصلی برای درناژ جدار قفسه سینه و پستان‌ها وجود دارد که عبارتند از: ۱- شاخه‌های سوراخ‌کننده ورید توراسیک داخلی (internal thoracic)؛ ۲- شاخه‌های ورید آگزیلری؛ و ۳- شاخه‌های سوراخ‌کننده وریدهای بین دنده‌ای خلفی. مسیر عروق لنفاتیک هم مشابه مسیر عروق خونی پستان است.

علاوه بر عروق مذکور، شاخه‌های ورید مهره‌ای (شبکه Batson) نیز در انتقال متاستازهای سرطان پستان دخیلند. این شبکه عروقی مربوط به مهره‌ها است و از قاعده جمجه تا ساکروم امتداد می‌یابد. بین عروق این شبکه و وریدهای قفسه سینه، شکم، و لگن ارتباطاتی وجود دارد. همین مسیرهای بالقوه، توجیه کننده متاستازهای سرطان پستان به مهره‌ها، جمجمه، استخوان‌های لگن، و سیستم عصبی مرکزی در غیاب متاستاز به ریه می‌باشند.

جریان لنف

متاستازهای پستان عمدتاً به وسیله کانال‌هایی که گسترش زیادی دارند و در جهات مختلف در پوست و لنفاتیک‌های مزانشیمال پخش شده‌اند، انتشار می‌یابند. جهت جریان‌های لنفاتیک، به غیر از موارد پاتولوژیک، معمولاً یکطرفه بوده و مسیری را از محیط به سوی سمت راست قلب طی می‌کنند. گاهی در مواردی که ضایعه‌های در قسمت قدامی-جانبی بالای قفسه سینه وجود دارد، یک مسیر ترجیحی به سمت آگزیلا ایجاد می‌گردد. سیستم لنفاتیک درم دقیقاً با سیستم لنفاتیک عمقی (مربوط به طبقات مختلف فاشیاهای عمقی) ارتباط نزدیکی دارد؛

این موضوع توجیه کننده احتمال متاستاز نئوپلاسم‌های سطحی پستان به جهات مختلف است. پارانشیم پستان دارای دو راه لنفاوی فرعی به غدد قله آگزیلا می‌باشد به نام راههای رتروپکتورال و ترانس‌پکتورال (transpectoral and retropectoral routes). غدد اینترپکتورال (غده Rotter) که در بین عضلات پکتورالیس ماژور و مینور قرار دارند، گیرنده لنفی هستند که به گروه آپیکال (سطح سوم) منتهی می‌گردد. مسیر رتروپکتورال مسؤول درناژ قسمت فوقانی و داخلی پستان است و لنف موجود در آن نیز به گروه آپیکال ختم می‌شود.

مجاری لنفاتیک فرعی، با استفاده از گروه‌های پستانی خارجی و آگزیلری مرکزی (به ترتیب سطوح اول و دوم) مسؤول درناژ قسمت زیادی از لنف پستان می‌باشند. تنه‌های لنفاتیک پستانی داخلی (internal mammary lymphatic trunks) نهایتاً به غدد ساب‌کلاوین ختم می‌شوند. درگیری غدد سوپرا-کلاویکولر (مرحله چهارم سرطان پستان) ناشی از رسوخ (permeation) به سیستم لنفاتیک و سپس انسداد غدد گردنی تحتانی و عمقی در محل بهم‌پیوستگی ورید ژورگولر- ساب‌کلاوین می‌باشد. غدد سوپراکلاویکولر در انتهای تنه‌های وبران غدد ساب‌کلاوین (از گروه غده‌های پستانی داخلی) قرار دارند. عروق لنفاتیک مرکزی و داخلی پستان به سوی داخل و به موازات عروق خونی اصلی طی طریق می‌کنند و سپس عضله پکتورالیس ماژور را سوراخ کرده، به زنجیره غدد پستانی داخلی ختم می‌شوند. این راه نیز یکی از راههای مهم گسترش متاستازهای کارسینوم پستان به سیستم گردش خون است.

ارتباط متقاطع بین مجاری لنفاتیک پستان‌ها، موجب درناژ لنف به آگزیلای طرف مقابل می‌شود. یک سری جاری لنفاتیک ارتباطی پوستی بین پستان‌ها وجود دارد؛ تمامی این راهها

توجه کننده درگیری متاستاتیک پستان و آگزیلای طرف مقابل می‌باشند که در بعضی موارد دیده می‌شود.

عروقی لنفاتیکی که پستان را درناژ می‌کنند، در سه گروه مرتبط تقسیم‌بندی می‌شوند: ۱- راه‌هایی که در داخل فضاها بین‌لبولی پستان و به موازات مجاری شیری قرار دارند؛ ۲- راه‌هایی که در داخل بافت غده‌ای پستان و در قسمت مرکزی آن، درست در زیر پوست آرثولا، قرار دارند (شبکه ساب‌آرثولر)؛ و ۳- راه‌های سطح خلفی پستان که با عروق ظریفی که به موازات پری‌میزیوم (perimysium) فاشیای عمقی حرکت می‌نند، مرتبط می‌باشند. عروق لنفاتیکی ساختمانهای عمقی تر جدار قفسه سینه عمدتاً به غدد پاراسترنال، بین دنده‌ای و دیافراگماتیک منتهی می‌شوند.

بیش از ۷۵٪ از لنف پستان به غدد آگزیلری می‌ریزد؛ باقیمانده آن به سیستم لنفاتیکی پاراسترنال وارد می‌شود. اگرچه قبلاً تصور می‌شد لنفی که به غدد پاراسترنال تخلیه می‌شود عمدتاً از قسمت داخلی (medial) پستان منشاء می‌گیرد، لیکن مطالعاتی که به وسیله رنگ‌آمیزی‌های حیاتی انجام شد نشان داد که هر دو گروه لنفاتیکی آگزیلری و پاراسترنال، از هر چهار ربع (quadrant) پستان لنف می‌گیرند.

۲-۳-۱ فیزیولوژی

رشد و عملکرد پستان به واسطه تحریکات هورمون‌های متعددی از جمله استروژن، پروژسترون و پرولاکتین، اکسی‌توسین، هورمون تیروئید، کورتیزول و هورمون رشد شروع می‌شوند. از این میان، استروژن، پروژسترون و پرولاکتین اثرات تروفیک چشمگیری دارند و برای تکامل و عملکرد طبیعی پستان ضروری می‌باشند. استروژن موجب تکامل مجاری پستان می‌شود.

پروژسترون عمدتاً مسئول تمایز سلول‌های اپی‌تلیال و تکامل لبول‌های پستان است. این هورمون همچنین ممکن است موجب کاهش اتصال استروژن به اپی‌تلیوم پستانی، و در نتیجه محدود کردن پرولیفراسیون توبولر شود. پرولاکتین هورمون اصلی محرک تولید شیر در اواخر دوران بارداری و در دوران پس از زایمان است. این هورمون همچنین موجب افزایش گیرنده‌های استرونی می‌شود و با تحریک سلول‌های اپی‌تلیال، موجب پیشرفت تکامل مجاری و سیستم لبول‌آلوئولر پستان می‌گردد. (۱۳)

۴-۱ اپیدمیولوژی

کارسینوم پستان شایع‌ترین سرطان عضوی زنان است و به عنوان اولین علت مرگ و میر خانم‌های ۴۰ تا ۴۴ ساله محسوب می‌شود. سرطان پستان ۳۲٪ از موارد سرطان زنان را شامل می‌شود و به طور کلی عامل ۱۹ درصد از مرگ و میرهای وابسته به سرطان در زنان می‌باشد. انتظار می‌رفت در سال ۱۹۹۷ در آمریکا، تقریباً ۱۸۰،۲۰۰ مورد سرطان مهاجم پستان تشخیص داده شوند؛ تقریباً ۴۳،۹۰۰ نفر به علت ابتلاء به این تومور فوت خواهند کرد. مؤسسات ثبت سرطان در کانکتیکات و بخش شمالی ایالت نیویورک متوجه شده‌اند که میزان بروز موارد جدید بیماری در گروه‌های خاص سنی، از اواسط دهه ۱۹۴۰ رو به افزایش گذاشته است. در دهه ۱۹۷۰ احتمال بروز سرطان پستان در آمریکا به میزان ۱ نفر از هر ۱۳ خانم بود. در ۱۹۸۰ این میزان به ۱ نفر از هر ۱۱ خانم افزایش یافت و در سال ۱۹۹۶ به ۱ نفر از هر ۸ خانم رسید.

تا دهه گذشته سرطان پستان اولین علت مرگ و میر ناشی از سرطان در خانم‌ها بود. در سال ۱۹۸۵ سرطان ریه از آن پیشی گرفت و اولین علت مرگ و میر ناشی از سرطان در خانم‌ها محسوب شد. علیرغم میزان رو به رشد بروز سرطان پستان، میزان کلی مرگ و میر ناشی از آن ثابت مانده است. این کاهش نسبی در میزان مرگ و میر، بیانگر پیشرفت در تشخیص زودرس بیماری می‌باشد. بین سال‌های ۱۹۶۰ تا ۱۹۶۳، طول عمر ۵ ساله در بیماران سفیدپوست ۶۳٪ و در بیماران سیاه‌پوست ۴۶٪ بوده است. در حالی که این ارقام در سال‌های ۱۹۸۱ تا ۱۹۸۷ در بیماران سفیدپوست و سیاه‌پوست به ترتیب به ۷۸٪ و ۶۳٪ افزایش یافت.

شناخت اپیدمیولوژی جهانی کارسینوم پستان تا حدودی دشوار و پیچیده است. انگلستان و ولز بیشترین میزان مرگ و میر تنظیم شده برای سن ناشی از این بیماری را دارا می‌باشند (۲۷/۷ نفر بیمار از هر صد هزار نفر جمعیت). آمریکا با میزان مرگ و میر ۲۲ نفر بیمار از هر صد هزار نفر جمعیت رتبه سیزدهم را داراست. کره جنوبی در سال‌های ۱۹۸۶ تا ۱۹۸۸ با میزان ۲/۶ بیمار از هر صد هزار نفر جمعیت دارای پائین‌ترین میزان بروز بوده است. فرقه مذهبی آدوانتیست‌ها، مورمون‌ها، آلاسکایی‌ها، سرخپوستان آمریکا، اسکیموها، مکزیکی‌های آمریکایی، ژاپنی‌ها و زنان فیلیپین ساکن هاوایی، نسبت به سایر آمریکایی‌ها از شیوع پائین‌تری برخوردار می‌باشند. (۱۳)

شیوع بیماری در راهبه‌ها و زنان یهودی بیش از میزان متوسط است. شیوع سرطان پستان در سن ملل مختلف به قدری متغیر است که ممکن است از جایی به جای دیگر تا ۵ برابر تفاوت داشته باشد؛ البته این تفاوت در حال حاضر رو به کاهش است. شیوع بیماری در کشورهای صنعتی بیش از کشورهای غیرصنعتی می‌باشد، ولی بنظر می‌رسد ژاپن از این قاعده مستثنی است. (۱۳)

۵-۱- فاکتورهای مساعد کننده

عوامل ژنتیکی: Lynch, Henderson و همکارانشان در سال ۱۹۹۱، اهمیت استعداد ارثی و ژنتیکی را برای ابتلا به سرطان پستان به اثبات رساندند. تعاریفی که Lynch در این مورد پیشنهاد کرد، به قرار زیر است:

سرطان پستان نوع اسپورادیک (sporadic breast cancer یا SBC): عبارت است از ابتلا به سرطان پستان در فردی که هیچگونه سابقه خانوادگی در دو نسل شامل فرزند و نوه و والدین و عمه و عمو و خاله و دایی و هر دو زوج پدربزرگها و مادربزرگها نداشته باشد.

سرطان پستان نوع فامیلی (familial breast cancer یا FBC): عبارت است از ابتلاء به سرطان پستان در فردی که دارای سابقه فامیلی مثبت سرطان پستان در سایر انواع سرطان (مثل سرطان تخمدان یا کولون) می باشد. این حالت می بایست از میزان بروز و درجه توزیع زیادی در فامیل برخوردار باشد. به طوری که بتوان یک فاکتور اتوزومال غالب با میزان نفوذ زیاد (highly penetrant) برای آن در نظر گرفت. سایر عواملی که بیمار را مشمول این دسته قرار می دهند عبارتند از: شروع زودرس بیماری (در سنین قبل از یائسگی). شیوع زیاد نوع دوطرفه بیماری و سایر سرطانهای اولیه متعدد.

Lynch و همکارانش میزان شیوع نسبی انواع اسپورادیک، فامیلی و ارثی سرطان پستان را تعیین کردند. از بین ۲۲۵ مورد گزارش شده قبلی و ۱۰۴ مورد جدید (که جمعاً به ۳۲۸ مورد می رسد)، ۶۸٪ از نوع اسپورادیک، ۲۳٪ از نوع فامیلی و ۹۵٪ از نوع ارثی بودند. البته مؤلفین معتقدند که در این ارقام، ممکن است میزان تخمینی نوع ارثی بسیار کمتر از میزان حقیقی آن ذکر شده باشد.

اگر در شجره‌نامه افراد دقت شود، سرطان نوع فامیلی ممکن است حدود یک سوم از تمام موارد سرطان پستان را دربر گیرد. در حدود یک چهارم از مبتلایان، جزء گروه خاص از دسته سرطان‌های ارثی قرار می‌گیرند که دارای فاکتور وراثتی اتوزومال غالب، شروع بیماری در سنین پائین‌تر، درگیری دوطرفه شایعتر از معمول، و ابتلاء به سایر سرطان‌های اولیه متعدد می‌باشند.

درصد احتمال ابتلاء به HBC توسط شجره‌نامه مشخص می‌شود، به نظر می‌رسد که ارتباطی با سن اولین حاملگی ندارد، ولیکن با تشخیص هیپوپلازی آتپیک پستان در بیوپسی افزایش می‌یابد. Lynch بیماری (Hereditary breast cancer) HBC را دارای ماهیتی ناهمگون و اختصاصی برای عضو (Site-specific) می‌داند که می‌تواند دارای تظاهرات گوناگونی باشد. این انواع عبارتند از سندرم SBLA و بیماری Cowden's. اجزاء سندرم SBLA عبارت است از سارکوم (sarcoma)، سرطان پستان و تومورهای مغز (breast cancer and brain tumors)، کارسینوم ریه، حنجره و لوسمی (lung and laryngeal carcinoma and leukemia) و کارسینوم کورتکس آدرنال (adrenal cortical carcinoma). بیماری Cowden عبارتست از ژنودرماتوز ناشی از سرطان بعلاوه ابتلاء به trichilemmoma در مناطق مختلف از جمله پوست صورت و نواحی متعدد دست، پا و ساعد.

در حال حاضر شاخص‌های حیاتی (biomarkers) به قدر کافی حساس و اختصاصی نیستند که بتوانند موارد HBC را قبل از بروز سرطان تشخیص دهند. ژن BRCA1 که از ژنهای اصلی تعیین کننده استعداد ابتلاء به سرطان پستان است، بر روی منطقه‌ای از کروموزوم ۱۷q شناسایی شد. در اکثر فامیل‌هایی که به سرطان پستان - تخمدان با سرطان پستان ارثی با موضع

اختصاصی مبتلا هستند، ارتباط با ژن BRCA1 وجود دارد. ژن اصلی دیگری که استعداد ابتلاء به سرطان پستان را تعیین میکند، BRCA2 است که شناسایی شد و محل آن در ناحیه 12-13 q از کروموزوم ۱۳ تعیین گردید BRCA2 با اکثر فامیلهایی که به سرطان پستان ارثی در افراد مذکر مبتلا می‌شوند ارتباط دارد. این دو ژن استعداد ابتلاء به سرطان پستان مسئول اکثر موارد سرطان پستان ارثی می‌باشند. با اینحال ممکن است سایر ژنهای کشف نشده نیز در تعیین استعداد ابتلاء به سرطانهای اسپورادیک پستان نقش داشته باشند.

تأثیر رژیم غذایی: براساس نظر کمیته رژیم غذایی تغذیه و سرطان آکادمی علوم ملی، ارتباط اتیولوژیکی بین رژیم غذایی حاوی چربی حیوانات پستاندار و بروز سرطان پستان وجود دارد. غذاهای پرچربی و سرخ کرده می‌توانند خطر ایجاد سرطان پستان را حدود دو برابر افزایش دهند. مطالعه روی پنج نژاد مختلف از مردم هاوایی نشان داد که ارتباط زیادی بین بروز سرطان پستان و مصرف چربی (اعم از چربی کل، چربی حیوانی، اشباع شده و اشباع نشده) وجود دارد. مطالعات انستیتو ملی سرطان (national cancer institute) نیز نشان داده که میزان مصرف چربی در رژیم غذایی، در بروز سرطان پستان نقش دارد. امکان ابتلاء به سرطان پستان در افرادی که بیشترین مصرف گوشت گاو و خوک را دارند، ۲/۷ برابر افرادی است که کمترین میزان مصرف این گوشت‌ها را دارند.

کمیت و کیفیت چربی مصرفی هر دو ممکن است در بروز بیماری مؤثر باشند. براساس بعضی مطالعات اپیدمیولوژیک، شیوع سرطان پستان در زنان ژاپنی و زنان اسکیموی چرب «أمگا-۳» می‌باشد که فقط در چربی بدن جانوران آبی یافت می‌شود. میزان مرگ و میر سالانه ناشی از سرطان پستان در زنان ژاپنی، در طول سال‌های ۱۹۵۵ تا ۱۹۷۵ به دو برابر افزایش یافت؛ درست

در طی همین دوره رژیم غذایی مردم ژاپن تغییر کرد و مشابه رژیم غذایی جوامع غربی شد. شیوع بیماری در ژاپنی‌های مهاجر، پس از دو یا سه نسل، مشابه شیوع آن در زنان سفیدپوستی بود که در آمریکا متولد شده بودند.

مصرف هورمون: Kalache و همکارانش ثابت کردند که مصرف قرص‌های ضدبارداری ترکیبی (OCP) در خانم‌هایی که در اواسط سن باروری (سنین بین ۲۵ تا ۳۹ سالگی) هستند، تأثیری در افزایش میزان بروز سرطان پستان ندارد. این موضوع حتی در موارد مصرف طولانی مدت OCP نیز صادق است. مطالعات دیگری که توسط Lipnik و همکارانش انجام شد حاکی از این است که مصرف طولانی مدت قرص‌های ترکیبی توسط افرادی که هنوز یک بارداری کامل را پشت سر نگذاشته‌اند و یا در سنین خیلی پایین، می‌تواند در بروز سرطان پستان مؤثر باشد. براساس تحقیقات سازمان بهداشت جهانی مصرف داروهای ضدبارداری تزریقی یعنی دپو-مدروکسی-پروژسترون استات هیچ تأثیر افزایش‌دهنده یا کاهش‌دهنده‌ای در بروز سرطان پستان ندارد.

Vessey متون اپیدمیولوژیک را مرور کرد و نتیجه گرفت که مصرف استروژن به عنوان جایگزین هورمونی، در سنین قبل و بعد از یائسگی، ریسک سرطان پستان را مختصری افزایش می‌دهد. گفته می‌شود که این موضوع بخصوص در افرادی که دارای سابقه بیماری‌های خوش‌خیم پستان هستند، بیشتر صدق می‌کند. البته این احتمال وجود دارد که افزایش خطر سرطان در افرادی که هورمون درمانی می‌شوند، تاحدی مربوط به این باشد که چنین افرادی بیشتر تحت نظر هستند و مرتباً تحت انجام آزمایشات مختلف قرار می‌گیرند و لذا در صورت ابتلاء به سرطان، بلافاصله تشخیص داده خواهند شد. این موضوع به وسیله مطالعات آماری که