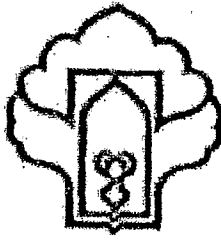


بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

10/10/20

99210



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد  
دانشکده پزشکی

پایان نامه جهت اخذ درجه دکترای پزشکی

عنوان:

# تعیین میزان لیسیدهای سرم در بیماران مبتلا به سرطان پستان

نگارش:

بهناز بوذری

استاد راهنما:

دکتر محمد رضا مرتضوی زاده

استاد مشاور:

دکتر نادر نوری ماجلان

مشاور آماری:

دکتر محمد حسن لطفی

۹۹۲۸۰

کتابخانه دانشگاه علوم پزشکی یزد  
شماره ثبت کتاب

۱۳۸۷ / ۰۵ / ۲۵

تقدیم بہ قرار زندگی ہم:

ہمسفر مہربانم علیٰ رضا

**با سپاس و قدردانی از استاد گرانقدر**

**جناب آقای دکتر مرتضوی زاده**

**به خاطر همراهی و مساعدت همیشگی شان**

## خلاصه فارسی:

اهمیت بیماریهای پستان با افزایش روز افزون موارد ابتلا به سرطان پستان افزایش می یابد سرطان پستان تقریباً یک سوم موارد سرطان در زنان را تشکیل می دهد و پس از سرطان ریه دومین علت مرگ ناشی از سرطان است. میزان بروز سرطان پستان در تمام دنیا بطور یکنواخت تا سال ۱۹۹۰ افزایش داشته است. افزایش دراز مدت در دهه های گذشته به نحوه زندگی و تغییرات تولید مثل مانند رژیم غذایی، ورزش، کاهش تعدادزایمان ها و .... نسبت داده شده است.

یکی از عوامل مستعد کننده کارسینوم پستان عوامل تغذیه ای می باشد. شواهدی وجود دارد که نشان می دهد مصرف طولانی مدت غذاهای حاوی چربی زیاد سبب افزایش سطح استروژن خون می شود. بافت پستان لیپیدهای سرم را تحت تاثیر هورمونهای گنادی متابولیزه می کند و تکثیر بدخیم بافت پستان با تغییر لیپیدهای سرم و لیپوپروتئینها ارتباط دارد. افزایش سطح TG، CHOL، LDL خون در افراد مبتلا به سرطان پستان در مقایسه با افراد سالم در مطالعات زیادی به اثبات رسیده است. این در حالی است که در مورد ارتباط HDL با سرطان پستان اختلاف نظر وجود دارد و کاهش HDL به تنهایی نمی تواند ریسک فاکتوری برای سرطان پستان محسوب شود. ریسک فاکتورهای متعددی برای سرطان پستان مطرح است که برخی از آنها مانند عوامل تغذیه ای قابل پیشگیری می باشند.

بنابراین شناخت پروفایل لیپید مختل و درمان مناسب آن علی رغم فواید دیگر

می تواند عامل پیشگیری کننده ای برای سرطان پستان باشد.

در این مطالعه هدف اصلی تعیین میزان لیپیدهای سرم در بیماران مبتلا به سرطان پستان می باشد. نوع تحقیق توصیفی تحلیلی است. در این بررسی جامعه هدف شامل بیماران زن مبتلا به سرطان پستان که در سنین باروری و یا بالاتر می باشند، در نظر گرفته شده است. این بیماران از نظر میزان لیپیدهای سرم تحت بررسی قرار گرفتند.

با توجه به امکانات و مطالعات مشابه حجم نمونه مورد نظر ۱۰۹ نفر در نظر گرفته شد. در این مطالعه میزان لیپیدهای سرم گروه مورد مطالعه در زیر گروههای تعداد حاملگی، مراحل بیماری، BMI، زیر گروه های سنی و وضعیت قاعدگی اندازه گیری شد. نتایج حاصله را با میانگین لیپیدهای سرم پروژه قلب سالم یزد که توسط مرکز تحقیقات قلب و عروق یزد انجام شده بود مورد مقایسه قرار دادیم.

در این مطالعه در مقایسه کلی دو گروه میزان TG گروه مورد مطالعه از TG پروژه قلب سالم یزد بیشتر می باشد. همچنین میزان HDL گروه مورد مطالعه بطور واضحی نسبت به پروژه قلب سالم یزد کمتر می باشد. در مرحله بعد میزان لیپیدهای سرم زیرگروههای گروه مورد مطالعه با میانگین لیپیدهای سرم پروژه قلب سالم یزد مورد مقایسه قرار گرفتند.

با توجه به نتایج میزان TG بیماران در زیرگروههای سنین ۳۹-۳۴ سال و بالای ۵۰ سال از نتایج پروژه قلب سالم یزد بیشتر می باشد. از طرفی کاهش HDL در هر سه زیر گروه سنی در مقایسه با نتایج پروژه قلب سالم یزد دیده شد. بنابراین

می‌توان گفت که تغییر TG با افزایش سن ارتباط دارد و در واقع افزایش TG در سنین بالاتر می‌تواند ریسک فاکتوری برای سرطان پستان محسوب شود.

در مقایسه انجام شده میان نتایج پروژه قلب سالم یزد و زیر گروه تعداد حاملگی گروه مورد مطالعه نتایج مشابهی حاصل شده است و می‌توان نتیجه گرفت که افزایش TG در تعداد حاملگی بیشتر می‌تواند در ایجاد سرطان پستان دخیل باشند.

در بررسی لیپیدهای سرم گروه مورد مطالعه در Stage های مختلف بیماری با لیپیدهای سرم پروژه قلب سالم یزد، میزان HDL در تمام Stage ها از نتایج پروژه قلب سالم یزد کمتر بدست آمد. این کاهش HDL حتی در Stage I بیماران نیز دیده شده است. این در حالی است که در مطالعات مشابهی که در این زمینه انجام شده است، کاهش HDL در Stage های بالاتر و پیشرفته بیماری گزارش شده است.

در مطالعه ما میزان TG در Stage های II, III, IV بیماران در مقایسه با نتایج پروژه قلب سالم یزد بیشتر می‌باشد که این نتیجه در مطالعات متعدد مشابه دیگری نیز بدست آمده است و بیانگر این موضوع است که افزایش TG در Stage های بالاتر می‌تواند عامل خطری برای سرطان پستان باشد.

در مقایسه میزان لیپیدهای سرم در دو زیر گروه قبل و پس از یائسگی با میانگین لیپیدهای سرم پروژه قلب سالم یزد، افزایش TG و کاهش HDL در هر دو

زیرگروه دیده شده است. در واقع کاهش HDL و افزایش TG مستقل از مرحله یائسگی به عنوان ریسک فاکتوری برای سرطان پستان محسوب می‌شوند.

نتایج مشابهی در بررسی میزان لیپیدهای سرم BMI های مختلف گروه مورد مطالعه با میانگین لیپیدهای سرم پروژه قلب سالم یزد بدست آمده است. در تمامی BMI های مختلف گروه مورد مطالعه میزان HDL از میزان HDL نتایج پروژه قلب سالم یزد کمتر می‌باشد. همچنین میزان TG نیز در تمامی BMI های گروه مورد مطالعه از نتایج پروژه قلب سالم یزد بیشتر است. این نتیجه بیانگر این موضوع است که کاهش HDL و افزایش TG در BMI های متفاوت می‌تواند به عنوان ریسک فاکتوری برای سرطان پستان محسوب شود.

در مطالعه انجام شده در زمینه ارتباط سایر پروفایل های لیپید (LDL, CHOL) و سرطان پستان ارتباطی میان گروه مورد مطالعه و پروژه قلب سالم یزد به دست نیامد.



## فهرست

- فصل اول : کلیات ..... ۱
- مقدمه ..... ۲
- تشخیص بیماریهای پستان ..... ۲
- معاینه پستان ..... ۲
- موارد کاربرد ماموگرافی ..... ۳
- موارد کاربرد سونوگرافی ..... ۳
- موارد کاربرد MRI ..... ۳
- داکتوگرافی ..... ۳
- کارسینوم پستان ..... ۴
- عوامل مستعد کننده کارسینوم پستان ..... ۵
- Staging سرطان پستان ..... ۸
- بیان مسئله و اهمیت موضوع ..... ۱۰
- مروری بر مقالات مشابه ..... ۱۲
- اهداف و فرضیات ..... ۱۵
- فصل دوم : روش کار ..... ۱۶
- جامعه مورد بررسی ..... ۱۷
- روش نمونه گیری و تعیین حجم نمونه ..... ۱۷

متغیرها ..... ۱۸

روش انجام کار ..... ۱۸

• فصل سوم : نتایج ..... ۲۱

جداول و نمودار ..... ۲۵

• فصل چهارم : بحث ..... ۲۲

نتیجه گیری ..... ۲۷

خلاصه انگلیسی ..... ۳۸

منابع و مأخذ ..... ۳۹

فصل اول

کلیات

Introduction

اهمیت بیماریهای پستان در جوامع غربی با افزایش روز افزون موارد ابتلا به سرطان پستان افزایش می‌یابد. در حال حاضر از هر دو نفر خانم یک نفر در مورد بیماریهای پستان با پزشک خود مشورت می‌کند و تقریباً از هر چهار نفر خانم یک نفر تحت بیوپسی پستان قرار می‌گیرد و از هر نه نفر خانم آمریکایی یک نفر دچار سرطان پستان می‌شود.<sup>(۱)</sup>

### تشخیص بیماریهای پستان (Diagnosis):

وجود توده‌ای در پستان، یافته فیزیکی شایعی در دوران قبل و بعد از یائسگی در زنان می‌باشد. تقریباً نیمی از بیماران که با شکایات مربوط به پستان به پزشک مراجعه می‌کنند هیچ علامتی از بیماری ندارند در عین حال بیش از ۶۵٪ از توده‌های پستانی توسط خود بیماران کشف می‌شوند. درد علامت دیگری است که بیشتر در بیماریهای پرولیفراتیو خوش خیم وجود دارد تا در کارسینوم پستان. سایر علائم سرطان پستان که شیوع کمتری دارند عبارتند از:

بزرگی پستان، ترشح از نوک پستان، زخم، اریتم، توده زیر بغل.<sup>(۱)</sup>

### معاینه پستان:

معاینه پستان شامل مشاهده و لمس سرتاسر پستان و غدد لنفاوی درناژکننده آن می‌باشد. در صورت شک به وجود سرطان پستان می‌بایست یک جستجوی دقیق سیستماتیک برای یافتن آدنوپاتی انجام داد.<sup>(۱)</sup>

ابزارهای تشخیص سرطان پستان عبارتند از:

ماموگرافی، سونوگرافی، MRI، داکتوگرافی و بیوپسی پستان.

### موارد کاربرد ماموگرافی :

۱. بررسی توده‌ی ناشناخته‌ای که بصورت یک ضایعه منفرد مشکوک به نتوپلاسم ظاهر می‌شود .
  ۲. پیگیری بیمار مبتلا به سرطان پستان .
  ۳. پیگیری پستان مقابل .
  ۴. ارزیابی پستانهای بزرگ و پرچربی در بیماران علامت دار.
- وجود کلسیفیکاسیون‌های ظریف و نقطه‌ای در ماموگرافی مطرح‌کننده سرطان است.<sup>(۱)</sup>

### موارد کاربرد سونوگرافی :

۱. برای قطعی کردن پاسخهای مشکوک ماموگرافی .
۲. تشخیص ماهیت ضایعات توپر.
۳. تشخیص کیست‌ها .
۴. تشخیص ژنیکوماستی در مردان.<sup>(۱)</sup>

### موارد کاربرد MRI :

۱. متاستازهای مهره‌ای .
۲. انتخاب متود درمان قبل از شیمی درمانی .
۳. بررسی پستانهایی که در تصویر برداری مشکل دارند.<sup>(۱)</sup>

### داکتوگرافی :

اندیکاسیون اصلی داکتوگرافی ترشح خونی از پستان می‌باشد . در تشخیص پاپیلوم داخل مجرا، کیست‌هایی که با مجرا در ارتباط هستند، نیز کاربرد دارد.<sup>(۱)</sup>

## موارد کاربرد بیوپسی باز پستان:

۱. توده جامد .
۲. ترشح یک طرفه در یک بیمار یائسه .
۳. اریتم و ادم واضح که مطرح کننده کارسینوم التهابی است .
۴. ترشحات خونی نوک پستان .
۵. دلمه‌ی مداوم نوک پستان باحاشیه نامشخص همراه با یافته‌های مشکوک ماموگرافی.<sup>(۲)</sup>

## کارسینوم پستان :

سرطان پستان تقریباً یک سوم موارد سرطان در زنان را تشکیل می‌دهد و پس از سرطان ریه دومین علت مرگ ناشی از سرطان است . سرطان پستان بالاترین میزان بروز را در بین سرطانها دارا است .

سرطان پستان ۳۲٪ از موارد سرطان زنان را شامل می‌شود و بطورکلی عامل ۱۹٪ از مرگ و میر ناشی از سرطان در زنان می‌باشد .<sup>(۳)</sup>

میزان بروز سرطان پستان در تمام دنیا به طور یکنواخت تا سال ۱۹۹۰ افزایش داشته است افزایش میزان بروز سرطان پستان تقریباً بطورکامل ناشی از افزایش تعداد زنان بالای ۵۰ سال بوده است . در سالهای ۸۷-۱۹۸۲ افزایش سریعتری در میزان بروز سرطان پستان ایجاد شده بوده مربوط به تشخیص زودهنگام تومورهای کوچک و اولیه با استفاده از غربالگری ماموگرافیک بود<sup>(۴)</sup> میزان بروز سرطان پستان از سال ۱۹۹۰ به حد پلاتو ( Plateu ) رسیده است. افزایش درازمدت در دهه‌های گذشته به نحوه زندگی و تغییرات تولید مثل نسبت داده می‌شود (رژیم

غذایی، ورزش، کاهش تعداد زایمان‌ها و تأخیر در بدنیا آوردن بچه).

### عوامل مستعدکننده‌ی کارسینوم پستان:

۱. سابقه‌ی خانوادگی: تنها ۲۰٪ مبتلایان به سرطان پستان سابقه خانوادگی بیماری را دارند هر نوع سابقه خانوادگی مثبت از نظر سرطان پستان خطر کلی بیماری را افزایش می‌دهد البته در زنانی که مادر یا خواهرشان پس از سنین یائسگی دچار سرطان پستان شده‌اند خطر افزایش بارزی پیدا نمی‌کند در حالیکه در زنانی که مادر یا خواهرشان قبل از یائسگی به سرطان یک طرفه پستان مبتلا شده است خطر بروز سرطان پستان در وی ۳۰٪ است این افزایش بروز احتمالاً ناشی از انکوژن‌های ارثی است.<sup>(۴)</sup>

۲. عوامل باروری و هورمونی: افزایش تماس با استروژن شانس ابتلا به سرطان پستان را افزایش می‌دهد. احتمال ایجاد سرطان پستان با افزایش سنی که در آن اولین فرزند بدنیا آمده‌است افزایش می‌یابد. احتمال ایجاد سرطان پستان در زنی که قبل از ۱۸ سالگی حامله شده است یک سوم زنی است که پس از ۳۵ سالگی حامله شده است. برای اینکه حاملگی دارای اثر حفاظتی علیه سرطان پستان باشد باید فرد قبل از سی سالگی حامله شود. تأثیر حفاظتی قابل ملاحظه‌ای با افزایش تعداد زایمان‌ها حاصل می‌شود. اعتقاد بر این است که بالارفتن سن بچه دار شدن و تعداد کمتر فرزندان در افزایش میزان بروز سرطان پستان در دهه‌های اخیر دخالت داشته است.<sup>(۱) و (۲۰)</sup>

شیردهی ممکن است اثر حفاظتی ضعیف تا متوسطی فقط بر سرطانهای پستان

در زنان غیر یائسه داشته باشد.<sup>(۴)</sup>

### ۳. عوامل تغذیه‌ای :

شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد مصرف طولانی مدت غذاهای حاوی چربی زیاد سبب افزایش سطح استروژن خون میشود. <sup>(۵)</sup> بافت پستان لیپیدهای سرم را تحت تاثیر هورمونهای گنادی متابولیزه میکند و تکثیر بدخیم بافت پستان با تغییر لیپیدهای سرم و لیوپروتئینها ارتباط دارد. <sup>(۶)</sup> و <sup>(۱۷)</sup> افزایش سطح TG، CHOL و LDL خون در افراد مبتلا به سرطان پستان در مقایسه با افراد سالم در مطالعات زیادی به اثبات رسیده است. <sup>(۵)</sup> و <sup>(۱۹)</sup> این در حالی است که در مورد ارتباط HDL با سرطان پستان اختلاف نظر وجود دارد و کاهش HDL به تنهایی نمی‌تواند ریسک فاکتوری برای سرطان پستان محسوب شود. <sup>(۷)</sup> و <sup>(۲۲)</sup>

مصرف الکل ممکن است خطر سرطان پستان را افزایش دهد. تقریباً در تمام مطالعات این نتیجه حاصل شده است که نوشیدن دو گیلان در روز خطر ابتلا به سرطان پستان را ۳۰-۴۰٪ افزایش می‌دهد. <sup>(۲)</sup>

### ۴. Radiation :

شیوع سرطان پستان در خانمهایی که بدلیل ماستیت پس از زایمان تحت درمان با دوز بالای اشعه قرار گرفته‌اند و نیز زنانیکه برای درمان سل ریه تحت معاینات مکرر فلوروسکوپی قرار می‌گیرند بیشتر است خانمها از سنین شیرخوارگی تا ۱۰ سالگی در صورت قرار گرفتن در معرض اشعه یونیزان خطر بالاتری از ابتلا خواهند داشت. پرتودرمانی برای سرطان پستان احتمال ابتلا پستان طرف مقابل را افزایش می‌دهد. <sup>(۱)</sup>

### ۵. چاقی :

اکثر شواهد نشان می‌دهند که خطر ابتلا به سرطان پستان در افراد چاق ۲-۱/۵



برابر افراد عادی است، البته این موضوع فقط در سنین پس از یائسگی صادق است. منبع اصلی استروژن در زنان یائسه تبدیل آندرستندیون به استروژن در بافت چربی است، پس میتوان گفت که کنترل وزن در زنان یائسه میتواند در جلوگیری از سرطان پستان موثر باشد.<sup>(۱)</sup>

## ۶. مصرف قرصهای ضدبارداری ترکیبی :

مصرف این قرصها در خانمهایی که در اواسط سن باروری (۲۵-۳۹ سالگی) هستند تأثیری در افزایش میزان بروز سرطان پستان ندارد. مطالعات دیگری که توسط Lipnik انجام شده است حاکی از این است که مصرف طولانی مدت OCP توسط افرادی که هنوز یک بارداری کامل را تجربه نکرده اند یا در سنین خیلی پایین در میزان سرطان پستان موثر می باشد.<sup>(۴)</sup>

## ۷. مواجهه بادی اتیل استیل بسترول ( DES ) :

تماس با DES سبب افزایش خفیف خطر سرطان پستان می شود.<sup>(۴)</sup>

## ۸. سابقه بیماری خوش خیم پستان :

زنانی که قبلاً مبتلا به بیماری خوش خیم پستان بوده اند فقط گروه کوچکی از بیماران مبتلا به سرطان پستان را تشکیل می دهند ( حدود ۵٪ ).<sup>(۴)</sup>  
احتمال خطر به میزان اندکی افزایش می یابد ( ۱/۵-۲/۵ برابر ) :

- هیپرپلازی متوسط یا شدید

- پاپیلوما

احتمال خطر ۳-۵ برابر افزایش می یابد :

- هیپرپلازی آتی پیک

## staging سرطان پستان :

بهترین سیستم جهت بررسی پیش آگهی سرطان پستان Stage بندی سرطان

پستان براساس سیستم TNM می باشد. <sup>(۱)</sup>

در جدول (۱-۱) سیستم Stage بندی TNM ارائه شده است .

جدول ۱-۱ : staging سرطان پستان براساس سیستم TNM .

### TNM DEFINITIONS

#### Primary tumor

Tx	primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Tis	carcinoma in situ : intra ductal carcinoma , lobular carcinoma insitue or paget's disease of the nipple with no tumor
T1	tumor 2 cm or less in greatest dimension
T1a	0.5 cm or smaller
T1b	more than 0.5 cm ,but not more than 1 cm in greatest dimension
T1c	more than 1 cm but not more than 2 cm in greatest dimention
T2	tumor more than 2 cm but not more than 5 cm in greatest dimension
T3	tumor more than 5 cm in greatest dimension
T4	tumor of any size with direct extension to chest wall or skin
T4a	extension to chest wall
T4b	edema(including peaud' orange)', ulceration of the skin of the breast , or satelate skin nodules confined to the same breast
T4c	both (T4a and T4b)
T4d	inflammatory carcinoma

#### Regional lymph node involvement Clinical

Nx	regional lymph nodes cannot be assessed
N0	no regional lymph node metastasis
N1	metastasis to movable ipsilateral axillary node(s)
N2	metastasis to ipsilateral axillary lymph node (s) fixed to one
N3	metastasis to ipsilateral another or to other structures mammary lymph node(s) internal

<b>Mx</b>	<b>presene of distant metastasis cannot be assessed</b>
<b>M0</b>	<b>no distant metastasis</b>
<b>M1</b>	<b>distant metastasis(including metastasis to ipsilateral supraclavicular node(s))</b>

#### Stage grouping

<b>Stage0</b>	<b>Tis , N0 ,M0</b>
<b>Stage1</b>	<b>T1 , N0 , M0</b>
<b>Stage 2A</b>	<b>T0,N1,M0</b> <b>T1,N1,M0</b> <b>T2,N0,M0</b>
<b>Stage2B</b>	<b>T2,N1,M0</b> <b>T3,N0,M0</b>
<b>Stage3A</b>	<b>T0,N2,M0</b> <b>T1,N2,M0</b> <b>T2,N2,M0</b> <b>T3,N1,M0</b> <b>T3,N2,M0</b>
<b>Stage3B</b>	<b>T4,anyN,M0</b> <b>AnyT,N3,M0</b>
<b>Stage4</b>	<b>anyT,anyN,M1</b>

فاکتور های مؤثر در پیش آگهی سرطان پستان اولیه :

#### COMMONLY ASSESSED :

- Number of positive lymph nodes
- Tumor size
- Tumor TNM stage
- Lymphatic & vascular invasion
- Histologic tumor type
- Histologic grade
- Nuclear grade
- Estrogen & progesteron receptors
- Ploidy (DNA histogram)
- Proliferative indeces : s-phase

Thymidine labeling index

Mitotic index

## بیان مسئله و اهمیت موضوع

در سال ۲۰۰۳ در حدود ۲۲۱۳۰۰ مورد سرطان پستان مهاجم در آمریکا تشخیص داده شده که ۳۹۸۰۰ نفر از این افراد جان خود را به دلیل سرطان از دست داده‌اند.<sup>(۱)</sup>

برطبق آمارهای اعلام شده در سال ۲۰۰۲ احتمال ابتلای هر زن در آمریکا به سرطان پستان ۱۳/۵٪ می‌باشد. باتوجه به شیوع این بیماری و خطرات ناشی از آن پیشگیری اهمیت ویژه‌ای پیدا می‌کند. ریسک فاکتورهای متعددی برای سرطان پستان مطرح است که برخی از آنها قابل پیشگیری می‌باشد. ازجمله این ریسک فاکتورها عوامل تغذیه‌ای است.<sup>(۳)</sup>

در کشورهایی که افراد رژیم غذایی نامناسب همراه با چربی بالا دارند، میزان بروز سرطان پستان افزایش می‌یابد. شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد چربیهای رژیم غذایی عامل خطرزای مهمی در سرطان پستان است و به عنوان یک عامل برجسته در تعیین علت تفاوت شیوع سرطان پستان در جوامع مختلف شناخته می‌شود.<sup>(۵) و (۱۹)</sup>

ممکن است عامل تعیین کننده مشترک مقاومت محیطی به انسولین و هیپرانسولینمی باشد. چون هیپرانسولینمی با شیوع بیشتری در زنان مبتلا به سرطان پستان یافت می‌شود.<sup>(۳)</sup>

میزان بروز سرطان پستان در آمریکا بیشتر از چین و ژاپن است. علاوه بر این