

## عوامل خطر مرتبط با دوره‌ی باروری در ابتلا به سرطان پستان در زنان تهران و شمال غرب ایران: مطالعه مورد-شاهدی

وحید منتظری<sup>۱</sup>، فرناز جعفرپور صادقی<sup>۲</sup>، سونیا حسین پور ارجمند<sup>۳</sup>، حمیدرضا میرزایی<sup>۴</sup>، اسماعیل اکبری<sup>۵</sup>، مهناز احسانی<sup>۶</sup>، سمیه اکبری<sup>۱</sup>، ناهید اسدی<sup>۳</sup>، مهسا محمودی نژاد<sup>۳</sup>، الهام میرطاهری<sup>۲</sup>، زهره صناعت<sup>۷</sup>، سعید پیروزپناه<sup>۸</sup>

<sup>۱</sup> استاد و متخصص جراح توراکس-انکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز/بخش جراحی، بیمارستان نورنجات، تبریز

<sup>۲</sup> کارشناسی ارشد علوم تغذیه، گروه بیوشیمی و رژیم‌درمانی، دانشکده تغذیه/کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

<sup>۳</sup> دانشجوی دوره کارشناسی علوم تغذیه، گروه بیوشیمی و رژیم‌درمانی، دانشکده تغذیه/کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

<sup>۴</sup> استاد و پژوهشگر، گروه رادیوتراپی و انکولوژی، مرکز تحقیقات سرطان، بیمارستان شهدای تجریش، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

<sup>۵</sup> استاد، مرکز تحقیقات سرطان، بیمارستان شهدای تجریش، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

<sup>۶</sup> دانش‌آموخته دوره کارشناسی تغذیه، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی/انستیتو تحقیقات تغذیه و صنایع غذایی کشور، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

<sup>۷</sup> استاد و متخصص جراح توراکس-انکولوژی، مرکز تحقیقات هماتولوژی و انکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

<sup>۸</sup> دانشیار گروه بیوشیمی و رژیم‌درمانی، دانشکده تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

نویسنده رابط: سعید پیروزپناه، نشانی: تبریز، خیابان عطارنیشابوری، خیابان گلگشت، گروه بیوشیمی و رژیم‌درمانی، دانشکده تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تلفن: ۳۳۵۷۵۸۰-۰۴۱۱،

آدرس پست الکترونیک: Pirouzpanahs@tbzmed.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۴/۰۵/۰۱؛ پذیرش: ۹۴/۱۰/۰۵

**مقدمه و اهداف:** فاکتورهای مرتبط با دوره‌ی باروری زنان در ارتباط با کارسینومز بدخیمی پستان هستند. این مطالعه مورد-شاهدی به

بررسی ارتباط فاکتورهای مرتبط با دوره‌ی باروری با خطر ابتلا به سرطان پستان در زنان تهران و شمال غرب ایران انجام می‌پردازد.

**روش کار:** این مطالعه مورد-شاهد مبتنی بر بیمارستان، شامل ۴۳۲ فرد مبتلا به سرطان پستان تأیید شده از نظر هیستوپاتولوژی و ۵۴۳ فرد سالم بدون سابقه بدخیمی و همسان‌سازی شده از لحاظ سن ( $\pm 5$  سال) و محل‌زندگی از بیمارستان‌های آموزشی و درمانی وابسته به دانشگاه‌های علوم پزشکی شهید بهشتی و تبریز بین سال‌های ۹۲-۱۳۸۶ انتخاب شدند.

**نتایج:** فراوانی بارداری و شیردهی نیز در گروه مورد بیش‌تر از گروه شاهد بود ( $P < 0/01$ ). طول مدت شیردهی در گروه شاهد  $(18/0 \pm 8/4)$  ماه طولانی‌تر از گروه مورد  $(16/0 \pm 9/1)$  ماه بود ( $P < 0/001$ ). بیش‌تر افراد گروه بیماران در مقایسه با گروه شاهد در سن یائسگی بالاتر از ۴۸ سال قرار داشتند و شانس ابتلا به سرطان پستان در این گروه سنی  $3/87$  (فاصله اطمینان ۹۵ درصد:  $2/94-5/10$ ) در مقایسه با گروه شاهد برآورد شد. مدت شیردهی در طول ۲۴-۱۴ ماه در دوره‌ی باروری زنان سنین بالای ۴۸ سال با نسبت شانس  $0/52$  (فاصله اطمینان ۹۵ درصد:  $0/32-0/86$ ) با خطر ابتلا به سرطان پستان ارتباط داشت.

**نتیجه‌گیری:** دفعات بیش‌تر بارداری، شیردهی و سنین بالا در نخستین بارداری با افزایش خطر سرطان پستان همراه بود، اما بالا بودن سنین بلوغ و یائسگی و طول مدت شیردهی با کاهش خطر سرطان پستان همبستگی داشت. افزایش طول مدت شیردهی با کاهش خطر پیدایش سرطان پستان به‌ویژه در سنین بالای ۴۸ سال ارتباط داشت.

**واژگان کلیدی:** سرطان پستان، عوامل دوره باروری، یائسگی، شیردهی، مطالعه مورد-شاهدی

### مقدمه

هر ۱۰۰۰۰۰ نفر در سال ۱۳۸۵ به ۳۴ نفر از هر ۱۰۰۰۰۰ نفر در سال ۱۳۹۰ رسیده و دومین علت مرگ از سرطان در ایران است (۳). هم‌چنین میانگین سن بروز این بیماری در کشور ما ۱۰ سال جوان‌تر از سایر کشورهای توسعه یافته است (۵-۳).

مطالعه‌های گذشته نشان دادند فاکتورهای هورمونی و مرتبط با تولید مثل نقش تعیین‌کننده عمده در خطر ابتلا به سرطان پستان را دارد [۶]. در بین متغیرهای مستعد کننده فیزیولوژیک

سرطان پستان<sup>۱</sup> شایع‌ترین بدخیمی در بین زنان و نیز مهم‌ترین نگرانی برای سلامت عمومی جهان است (۱). اگرچه شیوع سرطان پستان، در ایران در مقایسه با سایر کشورهای آسیایی کم‌تر است، اما در سال‌های اخیر شیوع روزافزونی را در بین جمعیت زنان کشور داشته است (۲)، به طوری که میزان ابتلا از ۲۴ نفر از

<sup>۱</sup>Breast cancer

محدوده سنی ۶۵-۳۰ سال بودند، که به بیمارستان‌های آموزشی، درمانی و خصوصی مرتبط با دانشگاه‌های علوم پزشکی شهید بهشتی (بخش جراحی بیمارستان‌های شهدای تجریش، کلینیک آذر، خاتم‌الانبیاء و دی و بخش رادیوتراپی و شیمی درمانی بیمارستان‌های شهدای تجریش، طالقانی و پارس که در برگرفته‌ی بخش وسیعی از جمعیت مبتلایان به سرطان پستان کشور هستند) و بیمارستان‌های تبریز شامل مرکز آموزشی، درمانی و پژوهشی قاضی (بخش شیمی‌درمانی، مرکز تحقیقات هماتولوژی و انکولوژی) و بخش جراحی بیمارستان امام رضا (ع) و بیمارستان خصوصی نورنجات (پذیرنده بخش وسیعی از مبتلایان به سرطان پستان از استان آذربایجان شرقی و سایر استان‌های منطقه شمال‌غرب) در فاصله سال‌های ۱۳۸۶ الی ۱۳۹۳ مراجعه نموده بودند. افراد بیمار از بیمارستان‌های دولتی و خصوصی با فراوانی همسان در جامعه اولیه وارد شده بودند. در ابتدا از تمامی افراد مورد مطالعه پس از توجیه کامل شفاهی در مورد اهداف مطالعه در صورت تمایل برای شرکت، رضایت‌نامه آگاهانه کتبی اخذ گردید. معیارهای ورود به مطالعه برای گروه مورد شامل تأیید بدخیمی از نظر هیستوپاتولوژی بافت (Grade I, II)، تمایل به شرکت در طرح و تکمیل پرسشنامه، نخستین ابتلا به سرطان (نداشتن پیشینه شیمی‌درمانی، پرتودرمانی و هورمون‌درمانی)، نداشتن سابقه‌ی ابتلا به توده‌ی خوش‌خیم، عدم تغییر در الگوی غذایی ۵ سال اخیر، نبود پیشینه ابتلا به بیماری‌های وابسته به هورمون و زنانه (مانند هیپرتیروئیدیسم، سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و قاعدگی نامرتب)، نداشتن بیماری‌های خود ایمنی مقاوم به درمان، نبودن در دوره‌ی بارداری و شیردهی در زمان مطالعه، عدم مصرف داروهای متوتروکسات، سیکلوسپورین، مت‌فورمین، آسپرین، ضد تشنج و ضد بارداری بودند (۵). حجم نمونه پیرو یافته‌های مطالعه‌ی وارنر و همکاران (۱۵) با توجه به فراوانی نسبی تعداد بارداری بیش از ۳ بار در دو گروه بالای ۴۰ سال مبتلایان به سرطان پستان (۳۵/۶ درصد) و پایین‌تر از ۴۰ سال (۲۳/۶ درصد) و نیز با فرض خطای نوع اول ۰/۰۵ درصد و خطای نوع دوم ۲۰ درصد در آزمون مقایسه نسبت‌ها با استفاده از فرمول:

$$n = [(z \cdot 1 - \alpha / 2) + (z \cdot 1 - \beta)]^2 \times [p(1-p) + q(1-q)] / (d^2)$$

تعداد ۳۲۲ نفر در هر گروه برآورد شد. با توجه به وجود عوامل مخدوشگر در رابطه‌های فرضی برای تحلیل در هر گروه با لحاظ ۲۵ درصد افزایش در تعداد نمونه‌گیری حداقل ۴۳۲ نفر در هر گروه لحاظ شد. در این مطالعه ۴۳۲ فرد مبتلا به سرطان پستان

مرتبط با باروری، سن پائین قاعدگی، سن بالای یائسگی، سن بالا در نخستین بارداری، تعداد کم‌تر زایمان و شیردهی به عنوان فاکتورهای خطر بالقوه برای ابتلا به سرطان پستان در بین زنان جوامع مختلف به واسطه مطالعه‌های مشاهده‌ای گزارش شده است (۷،۸). هورمون استرادیول به عنوان فاکتور رشد در تکثیر سلول‌های سرطانی پستان نقش ویژه‌ای دارد (۹،۱۰). این هورمون با اتصال به گیرنده اختصاصی خود (ER)<sup>۱</sup> با سرمنشأ گیرنده‌ی هسته‌ای یاخته منجر به فعال شدن مسیر بیان ژنی و پیام‌رسانی مرتبط با این ژن در هسته سلول می‌شوند (۱۱). مطالعه‌های اپیدمیولوژی نشان دادند زنانی که در نخستین بارداری سن بالاتر از ۳۵ سال داشتند، در معرض خطر بالای ابتلا به این نوع سرطان بودند (۹)، اما در برخی مطالعه‌های آینده‌نگر کوهورت، ارتباطی معنی‌دار بین پایین بودن سن نخستین بارداری با کاهش خطر سرطان پستان در مبتلایان سنین پیش از یائسگی مشاهده نمودند (۱۲). همچنین در مطالعه‌ی مک‌ماهون و همکاران، اثر تعداد بارداری زنده بر کاهش خطر سرطان پستان، با سن پائین نخستین بارداری در ارتباط بود (۱۳). پایین بودن سن در نخستین بارداری می‌تواند با سازوکارهایی همانند کاهش تعداد سلول‌های بنیادین، تغییر در پاسخ به پیام‌رسانی رشد القا شده توسط استرادیول، تمایز سلول‌های اپی‌تلیال پستانی و تعدیل در سطوح هورمون‌ها با کاهش احتمال خطر ابتلا به سرطان پستان دوره‌های دیگر زندگی می‌تواند همراه باشد (۱۴). هرچند یافته‌های متناقضی در رابطه با طول مدت شیردهی و خطر ابتلا به سرطان پستان در پیش از یائسگی وجود دارد، یافته‌های محدودی در این زمینه تاکنون بر نقش محافظتی طول مدت شیردهی در دوره باروری گزارش شده است. با توجه به یافته‌های متناقض در مطالعه‌های انجام یافته در زمینه نقش متغیرهای مرتبط با باروری در افزایش خطر ابتلا به سرطان پستان در جوامع مختلف وجود دارد، این مطالعه با هدف بررسی ارتباط فاکتورهای مرتبط با باروری با خطر ابتلا به سرطان پستان در قالب یک مطالعه مورد-شاهدی مورد بررسی قرار گرفت.

## روش کار

### جامعه مورد مطالعه

این پژوهش یک مطالعه مورد-شاهدی مبتنی بر بیمارستان بود. گروه مورد شامل جامعه زنان مبتلا به سرطان پستان در

<sup>۱</sup>Estrogen receptor; ER

تک‌نمونه‌ای کولموگروف - اسمیرنوف<sup>۲</sup> استفاده شد. در مورد داده‌های کمی که دارای توزیع نرمال بودند، مقایسه میانگین‌ها توسط آزمون مستقل  $t$  و در مورد داده‌های کمی که توزیع غیرنرمال داشتند، آزمون یو مان‌ویتنی<sup>۳</sup> استفاده شد. برای طبقه بندی متغیرهای سنین باروری از میانه آن متغیر استفاده شد (جدول شماره ۱). برای مثال میانه ۲۲ و نیز ۲۵ سال برای سن در نخستین بارداری در جامعه نمونه مورد مطالعه مشخص شد (۱۶-۱۴). از تحلیل رگرسیون لجیستیک برای تعیین نسبت شانس (OR)<sup>۴</sup> بیماری و فواصل اطمینان ۹۵ درصد برای بررسی همبستگی متغیرها با خطر سرطان پستان، بهره گرفته شد. در صورتی که همبستگی معنی‌داری بین هر عامل مخدوش‌گر با بیماری وجود داشت، در تحلیل صورت گرفته در مدل رگرسیون لجیستیک لحاظ شدند و اثر آن‌ها تعدیل شد. با توجه به این که همسان سازی دو گروه مورد و شاهد بر مبنای سن و محل زندگی صورت پذیرفت، اما تفاوت آماری معنی‌دار در میانگین سنی دو گروه مورد و شاهد دیده شد، بنابراین در برآورد نسبت شانس از مدل‌های لجیستیک غیر شرطی استفاده شد. در برخی از متغیرهای مخدوش‌گر با اثر بالقوه - همانند سن یائسگی - که ارتباط آماری معنی‌دار نداشتند؛ نیز وارد مدل شدند.  $P \leq 0.05$  معنی‌دار در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

یافته‌های مربوط به مقایسه میانگین سنین دوران مختلف فیزیولوژیک در گروه مبتلایان به سرطان پستان در دوره باروری، سن در نخستین بارداری، تعداد بارداری و تعداد شیردهی بین دو گروه مورد و شاهد در جدول شماره ۱ نشان داده شده‌اند. میانگین سنی در گروه مورد  $48/6 \pm 4/7$  سال بود، که در مقایسه با افراد گروه گواه با میانگین سنی  $40/6 \pm 10/7$  سال تفاوت داشت ( $P < 0.001$ ). بر پایه یافته‌های جدول شماره ۱، میانگین سن یائسگی در گروه مورد  $47/8 \pm 6/2$  سال و گروه شاهد  $47/2 \pm 6/8$  سال بود، اما تفاوت آماری معنی‌داری دیده نشد. متوسط تعداد بارداری نیز در گروه مورد ( $3/0 \pm 2/0$  بار) بیش‌تر از گروه شاهد ( $2/4 \pm 1/6$  بار) بود ( $P < 0.001$ ). تعداد فرزندان که تغذیه با شیر

که از تشخیص آن‌ها حداکثر ۵ ماه گذشته بود، با روش نمونه‌گیری آسان<sup>۱</sup> صورت گرفت. گروه شاهد مبتنی بر بیمارستان شامل ۵۴۳ فرد سالم مراجعه کننده به همان مراکز درمانی بدون سابقه‌ی ابتلا به هرگونه توده بدخیم و خوش‌خیم، عدم تغییر در الگوی غذایی ۵ سال اخیر، نداشتن شرایط فیزیولوژیک بارداری و شیردهی، نبود پیشینه‌ی ابتلا به بیماری‌های هورمونی و زنانه و سایر بیماری‌های مزمن مرتبط با تغذیه و عدم مصرف داروهای یاد شده در بالا انتخاب شدند. علاوه بر این سن ( $\pm 5$  سال) و محل زندگی گروه مورد و شاهد همسان شدند. افراد سالم از بیمارستان‌های دولتی و خصوصی با فراوانی همسان در جامعه اولیه لحاظ شدند. همراهان بیماران مراجعه کننده به کلینیک جراحی پوست و زیبایی، بخش جراحی زنان (زایمان، ارتوپدی، گوارش، ENT، اورولوژی و غیر سرطانی) که بیماری برپایه گزارش خود نداشتند و در پرسشگری اولیه سابقه‌ی بیماری مزمن یا ژنتیکی مرتبط با نتوپلاسما نداشتند؛ انتخاب شدند. ورود افراد سالم به گروه شاهد در فاصله سال‌های ۹۳-۱۳۸۷ از همان بیمارستان‌های یاد شده صورت گرفت. در این پژوهش از تمامی افراد گروه‌های مورد و گواه پس از ورود به مطالعه، اطلاعات دموگرافیک مانند سنین مربوط به زمان تشخیص بیماری، نخستین بارداری و بلوغ با استفاده از پرسشنامه‌ی بررسی شده از نظر روایی ظاهر و محتوا با پرسش‌های ساختار بندی شده بسته و نیز باز سؤال شد. وضعیت یائسگی، تعداد بارداری و سقط جنین، استفاده از برخی داروها و مکمل‌ها در ۶ ماه اخیر و تاریخچه پزشکی بیماری‌ها نیز جمع‌آوری شدند. برای افزایش صحت پاسخ، شکل دیگری از پرسش‌ها در همان پرسشنامه گنجانده و پرسشگری شدند. در یک مصاحبه رودررو توسط پرسشگر مجرب پرسشگری صورت گرفت.

### تجزیه و تحلیل

تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها در این پژوهش با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۶ انجام پذیرفت. داده‌های کمی به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار و برای توصیف داده‌های کیفی - اسمی و رتبه‌بندی شده از فراوانی نسبی استفاده شد. برای بررسی توزیع نرمال داده‌ها، چولگی و کشیدگی داده‌ها بررسی شده از آزمون

<sup>۱</sup>One- sample Kolmogorov-Smirnov test

<sup>۲</sup>Mann-Whitney U test

<sup>۴</sup>Odds ratio; OR

<sup>۱</sup>Convenience sampling

پستان بودند. اثر حفاظتی طول مدت شیردهی در فاصله زمانی ۱۴-۲۴ ماه تعیین شد و به طور معنی‌دار خطر ابتلا با نسبت شانس ۰/۵۶ (فاصله اطمینان ۹۵ درصد: ۰/۷۴-۰/۴۲) همراه بود (جدول ۲)، که پس از تعدیل اثر عوامل مخدوشگر نیز این یافته معنی‌دار (نسبت شانس ۰/۶۹، فاصله اطمینان ۹۵ درصد: ۰/۹۵-۰/۵۱) باقی ماند (جدول شماره ۲).

افرادی که مدت شیردهی در فاصله زمانی ۱۴-۲۴ ماه داشته و در گروه زنان با سنین تشخیص سرطان پستان بالای ۴۸ سال قرار داشتند، خطر ابتلا به سرطان پستان در آنها ۰/۵۲ (فاصله اطمینان ۹۵ درصد: ۰/۸۶-۰/۳۲) بود (جدول ۳).

مادر داشته‌اند؛ نیز در گروه مورد بیش‌تر از گروه شاهد مشاهده شد ( $P < 0.01$ ). طول مدت شیردهی در گروه مورد ( $16.0 \pm 9.1$ ) (ماه) کوتاه‌تر از میانگین مشاهده شده در گروه شاهد ( $18.0 \pm 8.4$ ) (ماه) بود ( $P < 0.01$ ).

پیرو یافته‌های جدول شماره ۲، بیش‌تر افراد گروه مورد در مقایسه با گروه شاهد در سنین یائسگی بالاتر از ۴۸ سال قرار داشتند و شانس ابتلا به سرطان پستان ۳/۸۷ (فاصله اطمینان ۹۵ درصد: ۲/۹۴-۵/۱۰)، در مقایسه با گروه شاهد بود. هم‌چنین شانس ابتلا به سرطان پستان در نخستین بارداری در سنین بالاتر از ۲۲ سال، ۱/۴۹ (فاصله اطمینان ۹۵ درصد: ۱/۱۵-۱/۹۴)، و تعداد بارداری بالاتر از ۳ و ۴ مورد به ترتیب با نسبت‌های شانس ۲/۱۰ (فاصله اطمینان ۹۵ درصد: ۱/۵۱-۲/۹۲)، و ۲/۲۲ (فاصله اطمینان ۹۵ درصد: ۱/۶۲-۳/۰۴) در ارتباط با خطر سرطان

جدول شماره ۱- مقایسه میانگین متغیرهای دوران باروری بین دو گروه مورد مبتلا به سرطان پستان و شاهد

متغیر	مورد (n=۴۲۲)	شاهد (n=۵۴۳)	P-value
سن (سال)	۴۸/۶±۴/۷	۴۰/۶±۱۰/۷**	<۰/۰۰۱
سن در نخستین بارداری (سال)	۲۱/۹±۶/۰	۲۱/۲±۵/۳	۰/۰۵
سن بلوغ (سال)	۱۳/۴±۱/۶	۱۳/۵±۱/۶	۰/۳۶
تعداد بارداری	۳/۰±۲/۰	۲/۴±۱/۶	<۰/۰۰۱
تعداد شیردهی	۲/۶±۱/۸	۲/۳±۲/۰	۰/۰۰۳
طول مدت شیردهی (ماه)	۱۶/۰±۹/۱	۱۸/۰±۸/۴	۰/۰۰۱
سن یائسگی (سال)	۴۷/۸±۶/۲	۴۷/۲±۶/۸	۰/۴۹

\* داده‌ها به صورت میانگین±انحراف معیار (Mean±SD) نشان داده شده‌اند.

\*\* سن (سال) در زمان ورود به مطالعه

جدول شماره ۲ - توزیع فراوانی و نسبت شانس (فاصله اطمینان ۹۵ درصد) متغیرهای دوران باروری در ارتباط با خطر ابتلا به سرطان پستان

متغیر	گروه	مورد	شاهد	P-value	نسبت شانس خام**	نسبت شانس تعدیل شده***
					فاصله اطمینان ۹۵	فاصله اطمینان ۹۵ درصد
سن (سال)	<۴۸	۲۰۰ (۴۶/۳)*	۲۰۰ (۴۶/۳)	<۰/۰۰۱	۱/۰۰	۱/۰۰
	>۴۸	۲۳۲ (۵۳/۷)	۲۰۰ (۴۶/۳)		۳/۸۷ (۲/۹۴-۵/۱۰)	۳/۲۵ (۲/۲۷-۴/۷۴)
سن در نخستین بارداری (سال)	≤۲۲	۱۸۵ (۴۶/۹)	۲۸۸ (۵۶/۸)	۰/۰۰۳	۱/۰۰	۱/۰۰
	>۲۲	۲۱۱ (۵۳/۱)	۲۱۹ (۴۳/۲)		۱/۴۹ (۱/۱۴۶-۱/۹۴)	۲/۰۱ (۱/۱۲-۳/۵۹)
سن بلوغ (سال)	≤۲۵	۳۰۳ (۷۶/۳)	۴۱۸ (۸۲/۴)		۱/۰۰	۱/۰۰
	>۲۵	۹۴ (۲۳/۷)	۸۹ (۱۷/۶)	۰/۰۲	۱/۴۶ (۱/۰۵-۲/۰۲)	۱/۷۶ (۱/۱۱-۳/۲۷)
تعداد بارداری	<۳	۲۰۵ (۴۶/۶)	۳۵۵ (۶۵/۴)	۰/۳۷	۱/۰۰	۱/۰۰
	۳-۴	۱۰۸ (۲۴/۵)	۸۹ (۱۶/۴)		۲/۱۰ (۱/۵۱-۲/۹۲)	۱/۲۷ (۰/۵۷-۲/۸۰)
تعداد شیردهی	>۴	۱۲۷ (۲۸/۹)	۹۹ (۱۸/۲)		۲/۲۲ (۱/۶۲-۳/۰۴)	۲/۰۵ (۰/۹۴-۴/۴۴)
	<۲	۲۳۶ (۵۴/۴)	۳۵۴ (۶۸/۷)	۰/۰۰۱	۱/۰۰	۱/۰۰
طول مدت شیردهی	>۳	۱۹۸ (۴۵/۶)	۱۶۱ (۳۱/۳)		۱/۸۴ (۱/۴۱-۲/۴۰)	۱/۶۶ (۱/۱۲-۲/۳۱)
	<۱۴	۱۵۱ (۴۴/۵)	۱۴۸ (۳۰/۸)	<۰/۰۰۱	۱/۰۰	۱/۰۰
سن یائسگی <sup>§</sup>	۲۴-۱۴	۱۶۲ (۴۷/۸)	۳۰۴ (۶۳/۳)		۰/۵۶ (۰/۴۲-۰/۷۴)	۰/۶۹ (۰/۵۱-۰/۹۵)
	>۲۴	۲۶ (۷/۷)	۲۸ (۵/۸)		۱/۱ (۰/۶۳-۱/۸۴)	۱/۱۱ (۰/۶۲-۱/۹۸)
سن یائسگی <sup>§</sup>	<۴۹	۹۹ (۵۴/۴)	۵۳ (۵۴/۱)	۰/۹۶۷	۱/۰۰	۱/۰۰
	>۴۹	۸۳ (۴۵/۶)	۲۰۰ (۴۵/۹)		۰/۹۸ (۰/۶۰-۱/۶۱)	۰/۸۵ (۰/۲۸-۰/۹۲)

\* فراوانی (توزیع فراوانی نسبی)

\*\* لجیستیک رگرسیون غیر شرطی

\*\*\* لجیستیک رگرسیون چند متغیره غیر شرطی تعدیل شده از اثر عوامل مخدوشگر وضعیت یائسگی (دارد، ندارد)، سن در نخستین بارداری (<۲۱، >۲۲ سال)، سن

(<۴۸، >۴۸ سال) و تعداد شیردهی (<۲، >۳). در موارد تکراری مخدوشگر خود متغیر مستقل در مدل حفظ شد.

§ میانه سن یائسگی در افراد یائسه تعیین شد. در شرایط معنی داری تحلیل آماری داده‌ها به صورت پرننگ نشان داده شده‌اند.

جدول شماره ۳ - نسبت شانس (فاصله اطمینان ۹۵ درصد) متغیرهای بارداری و شیردهی در ارتباط با خطر ابتلا به سرطان پستان در دو گروه سنی پایین‌تر و بالاتر

از ۴۸ سال

متغیر	سن افراد (سال)			
	>۴۸	<۴۸	فاصله اطمینان ۹۵ درصد	نسبت شانس
تعداد بارداری	<۳	۳۵۷	-	۱/۰۰
	۳-۴	۸۱	۱/۵۲-۴/۱۰	۲/۴۹
	>۴	۶۵	۱/۰۹-۳/۲۷	۱/۸۸
تعداد شیردهی	<۲	۳۵۶	-	۱/۰۰
	>۲	۱۳۱	-	۱/۰۰

۰/۷۸-۱/۹۹	۱/۲۵	۱۷۴	۰/۹۸-۲/۳۲	۱/۵۱	۱۲۱	>۳
<b>ادامه جدول ۳.</b>						
طول مدت شیردهی						
-	۱/۰۰	۱۲۹	-	۱/۰۰	۱۳۹	<۱۴
۰/۳۲-۰/۸۶	۰/۵۲	۱۴۰	۰/۴۳-۱/۰۰	۰/۶۷	۲۶۶	۲۴-۱۴
۰/۴۳-۳/۷۷	۱/۲۷	۱۹	۰/۴۰-۱/۹۰	۰/۸۷	۳۵	>۲۴

\* لجیستیک رگرسیون غیر شرطی

در شرایط معنی‌داری تحلیل آماری داده‌ها به صورت پرننگ نشان داده شده‌اند.

## بحث

یافته‌های این مطالعه نشان دادند متغیرهای دوره‌ی باروری شامل نخستین بارداری در سنین بالا، تعداد زیاد بارداری و شیردهی می‌توانند به عنوان بخشی از عوامل خطر تومورزا برای سرطان پستان در بین زنان ایرانی در منطقه شمال غرب و تهران تلقی شوند. بالا بودن طول مدت شیردهی با کاهش خطر سرطان پستان همراه بود. در بیش‌تر مطالعه‌ها ارتباط دفعات بارداری با خطر سرطان پستان، بر اساس سن نخستین بارداری تعدیل شده است (۱۶). با توجه به این‌که در جوامع غربی، معیار طبقه‌بندی برای متغیر سن در نخستین بارداری ۲۰، ۲۵، ۳۰ یا حتی ۳۵ سال مطرح بوده است (۱۹-۱۷، ۱۵، ۱۳) و از سویی بر پایه‌ی

شواهد اپیدمیولوژیک در ایران، سن شیوع سرطان پستان در مقایسه با کشورهای غربی پایین‌تر گزارش شده است (۲، ۳). بنابراین در جامعه نمونه حاضر از میانه ۲۲ و نیز ۲۵ سال برای طبقه‌بندی متغیر سن در نخستین بارداری بهره‌گرفته و ارتباط مثبت بین این متغیر سنی با خطر پیدایش سرطان پستان مشاهده شد. مک‌ماهون و همکاران، نشان دادند اثر حفاظتی بارداری و شیردهی به سن نخستین بارداری وابسته است، بر اساس یافته آن‌ها در صورتی‌که بارداری در سن بالاتر از ۲۲ سالگی باشد؛ خطر سرطان پستان، ۱/۵ برابر افزایش می‌یابد (۱۳). یافته‌های حاصل از ۴۲ مطالعه اپیدمیولوژیک نقش حفاظتی شیردهی بر خطر سرطان پستان، را نشان داده‌اند (۲۰)، اما در یک متآنالیز (۲۱) و چندین مطالعه دیگر (۲۲) اثر حفاظتی ضعیف شیردهی بر خطر سرطان پستان، نشان داده شده است که محدود به سرطان پستان، پیش از سن یائسگی بود. بدین ترتیب نقش تعداد زیاد بارداری و شیردهی به عنوان عامل کاهنده خطر سرطان پستان در جوامع مختلف، متناقض است (۲۰، ۲۳). اگرچه داشتن چند بارداری متوالی در سن پائین بر خطر ابتلا به سرطان پستان، در سنین بالا اثر حفاظتی دارد، این الگوی باروری در سن بالا خطر سرطان در سن پس از یائسگی را افزایش می‌دهد

که همسو با یافته‌های این مطالعه است. اگر فرد نخستین بارداری خود را در سن پائین تجربه کند، بارداری پس از سن ۳۵ سالگی با افزایش خطر سرطان پستان، همراه نخواهد بود، اما در صورت تأخیر نخستین بارداری تا سن ۳۵، بارداری‌های بعدی با افزایش مضاعف خطر سرطان پستان، همراه خواهند بود (۱۳). بارداری در سن پائین در دوره‌ای که می‌تواند با القای رشد تومور همراه باشد (دوره‌ی باروری با مقادیر بالای استروژنی)، اثر حفاظتی خود را ایجاد می‌کند (۲۶، ۲۵، ۱). بالا بودن فراورده‌های حاصل از متابولیسم استروژنی و القای تغییراتی در بافت پستان، این بافت کم‌تر مستعد اثرات سرطان‌زایی استروژن خواهد شد (۱۳). بدین ترتیب سن در نخستین بارداری نقش اصلی حفاظت در مقابل خطر سرطان پستان را دارد، زیرا سبب شروع تمایز سلول‌های بنیادی پستان می‌شود که مستعد کننده تغییرات نئوپلاستیک هستند (۲۷). تمایز سلول‌های بنیادی طی نخستین بارداری و شیردهی به حداکثر خود می‌رسد (۳۰-۲۸). در مطالعه‌ای که اثر بارداری در موش‌های صحرایی که در آن‌ها به صورت شیمیایی تومور القا شده بود؛ نشان داد بارداری پیش از مصرف کارسینوژن سبب کاهش دفعات رخداد تومور پستان شد، اما بر تعداد تومور اثری نداشت (۱) و وقوع بارداری پس از القای شیمیایی تومورهای پستانی در موش‌های آزمایشگاهی با تشدید رشد تومور و افزایش تعداد مراکز فعال در هر موش شد (۲۶). این وضع مشابه اثرات زمان بارداری در زنان است. اگر طی دوران باروری مرحله‌ی از کارسینوژن ایجاد شده باشد، بارداری در این زمان تغییراتی نئوپلاستیک ایجاد می‌کند. با در نظر داشتن تکثیر سریع بافت پستان طی بارداری، این امر که بارداری می‌تواند با تحریک و تکثیر هر سلول نئوپلاستیک که طی بارداری در بافت پستان وجود دارد همراه باشد؛ قابل توجه است (۱۳). بنابراین می‌توان گفت هورمون‌های بارداری اثرات دوگانه بر سلول‌های بافت پستان دارند (۲۹). با القای تمایز بیش‌تر در سلول‌های اپی‌تلیوم پستان، خطر سرطان پستان را کاهش داده (۳۱) و با هدف قرار دادن تکثیر سلول‌های توموری پنهان سبب افزایش

## نتیجه‌گیری

فاکتورهای مؤثر بر خطر سرطان پستان متنوع بوده و به فاکتورهای تولید مثل محدود نمی‌شوند (۳۶)، اما در کشورهای در حال توسعه فاکتورهای تولید مثلی مرتبط با خطر سرطان پستان از اهمیت بالایی برخوردارند. افزایش تعداد بارداری و شیردهی در کنار بالابودن سن نخستین بارداری به عنوان بخشی از عوامل خطر دوران باروری بر خطر پیدایش سرطان پستان در جامعه مورد مطالعه از زنان ایرانی داشت. در سنین پایین‌تر از ۴۸ سال، افزایش تعداد بارداری با تشدید خطر سرطان پستان همراه بود، و در سنین بالای ۴۸ سال، بالا بودن مدت شیردهی به عنوان تنها عامل پیشگیری‌کننده از تشکیل تومور پستان نشان داده شد. با توجه به این‌که برخی از عوامل خطر بروز سرطان پستان قابل پیش‌گیری هستند، تغییر در شیوه زندگی در این موارد می‌تواند به عنوان یکی از توصیه‌های پیشگیری مد نظر قرار گیرد.

## تشکر و قدردانی

بدین وسیله از بیماران محترم و شرکت‌کنندگان گرمی در گروه شاهد برای شکیبایی و همکاری صمیمانه آن‌ها در تکمیل مراحل پرسشگری سپاس‌گزار بوده و از مسؤولان و کارکنان محترم بیمارستان‌های وابسته به دانشگاه‌های علوم پزشکی شهید بهشتی، علوم پزشکی تبریز و نور نجات تبریز برای همکاری در جمع‌آوری اطلاعات لازم برای این پژوهش، قدردانی می‌نماید.

خطر سرطان پستان را به دنبال خواهد داشت (۳۲،۳۳). با تجمع سلول‌های پستان که در دوره طولانی مدت بدون زایمان به طور ناقص بالغ شده‌اند، نخستین بارداری پس از سن ۳۰ سالگی می‌تواند به‌عنوان عامل خطری باشد که حساسیت این سلول‌ها را به اثرات محرک رشد هورمون‌های بارداری افزایش داده و به دنبال آن فرایند بدخیمی القا می‌شود (۳۲).

شیردهی سبب تمایز اپی‌تلیوم پستان می‌شود (۳۰) و بیش‌تر مطالعه‌ها، اثر حفاظتی شیردهی را در مقابل سرطان پستان نشان داده‌اند، اما طول مدت شیردهی به‌ویژه بر خطر سرطان پستان پس از یائسگی از اهمیت بیش‌تری برخوردار است (۲۱،۳۱). شیردهی نامناسب نخستین فرزند در سنین بالا به دلیل فاصله کوتاه تا بارداری دوم می‌تواند دلیلی بر نقص بلوغ سلول‌های پستان باشد، و این سلول‌ها را مستعد اثرات کارسینوژنیک می‌کند. در مطالعه آینده‌نگر کاویلا و همکاران فاصله نخستین و دومین زایمان اثر قابل ملاحظه‌ای بر خطر سرطان پستان نشان داد (۳۲). به‌طوری که دومین بلافاصله بعد از بارداری نخست در زنان با سن بالا در مقایسه با افراد با سنین پایین سبب افزایش خطر سرطان پستان شد. اگرچه سازوکار این اثر به روشنی مشخص نیست، اما از نظر تئوری مواجهه با مقادیر بالای استروژن اندوژن طی بارداری بدون فاصله با در نظر داشتن محیط سلولی پستان در سن بالا، بر نقش فاکتورهای هورمونی در توسعه سرطان پستان، تأکید می‌کند (۳۴،۳۵).

## منابع

1. Sellers TA, Kushi LHS, Potter JD, Kaye SA, Nelson CL, McGovern PG, et al. Effects of reproductive factors on risk of breast cancer: a literature review. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2009; 10: 545-50.
2. Mousavi SM, Montazeri A, Mohagheghi MA, Mousavi Jarrahi A, Harirchi I, Najafi M, et al. Breast cancer in Iran: an epidemiological review. *Breast J* 2007; 13: 383-91.
3. Mousavi SM, Gouya MM, Ramazani R, Davanlou M, Hajsadeghi N, Z S. Cancer incidence and mortality in Iran. *Ann Oncol* 2009; 20: 556-63.
4. Pirouzpanah S, Taleban FA, Atri M, Abadi AR, Mehdipour P. The effect of modifiable potentials on hypermethylation status of retinoic acid receptor-beta2 and estrogen receptor-alpha genes in primary breast cancer. *Cancer Causes Control* 2010; 21: 2101-11.
5. Pirouzpanah S, Taleban FA, Mehdipour P, Atri M, Hooshyareh-rad A, Sabour S. The biomarker-based validity of a food frequency questionnaire to assess the intake status of folate, pyridoxine and cobalamin among Iranian primary breast cancer patients. *Eur J Clin Nutr* 2014; 68: 316-23.
6. Mehdipour P, Pirouzpanah S, Kheirollahi M, Atri M. Androgen receptor gene CAG repeat polymorphism and breast cancer risk in Iranian women: a case-control study. *Breast J* 2011; 17: 139-46.
7. Henderson BE, Ross RK, Pike MC. Endogenous hormones as a major factor in human cancer. *Cancer Res* 1982; 42: 3232.
8. Yavari P, Mosavizadeh MA, Sadrolhefaz B, Khodabakhshi R, Madani H, Mehrabi Y. Reproductive characteristics and the risk of breast cancer: a case-control study. *Iran J Epidemiol* 2006; 1: 9-11.
9. Nagata C, Hu YH, Shimizu H. Effects of menstrual and reproductive factors on the risk of breast cancer: meta-analysis of the case-control studies in Japan. *Jpn J Cancer Res* 1995; 86: 910-5.
10. Zografos GC, Panou M, Panou N. Common risk factors of breast and ovarian cancer: recent review. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14: 721-40.
11. Kobayashi S, Sugiura H, Ando Y, Shiraki N, Yanagi T, Yamashita H, et al. Reproductive history and breast cancer risk. *Breast Cancer* 2012; 19: 302-8.
12. Tamakoshi K, Yatsuya H, Wakai K, Suzuki S, Nishio K, Lin Y, et al. Impact of menstrual reproductive factors on breast cancer risk in Japan: Results the JACC study. *Cancer Sci* 2005; 96: 57-62.

13. MacMahon B, Cole P, Lin TM, Lowe CR, Mirra AP, Ravinihar B, et al. Age at first birth and breast cancer risk. *Bull World Health Organ* 1970; 43: 209-21.
14. Prebil LA, Ereman RR, Powell MJ, Jamshidian F, Kerlikowske K, Shepherd JA, et al. First pregnancy events and future breast density: modification by age at first pregnancy and specific VEGF and IGF1R gene variants. *Cancer Causes Control* 2014, 25: 859-68.
15. Warner ET, Colditz GA, Palmer JR, Partridge AH, Rosner BA, Tamimi RM. Reproductive factors and risk of premenopausal breast cancer by age at diagnosis: Are there differences before and after age 40 years? *Breast Cancer Res Treat* 2013; 142: 165-75.
16. Ghasvand R, Bahmanyar S, Zendehtel K, Tahmasebi S, Talei A, Adami H, et al. Postmenopausal breast cancer in Iran; risk factors and their population attributable fractions. *BMC Cancer* 2012; 12: 414-12
17. Lagiou A, Lagiou P, Vassilarou DS, Stoikidou M, Trichopoulos D. Comparison of age at first full-term pregnancy between women with breast cancer and women with benign breast diseases. *Int J Cancer* 2003;107:817-21.
18. Moorman PG, Calingaert B, Palmieri RT, Iversen ES, Bentley RC, Halabi S, et al. Hormonal risk factors for ovarian cancer in premenopausal and postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 2008;167:1059-69.
19. Huang Z, Beeghly-Fadiel A, Gao YT, Zheng Y, Dai Q, Lu W, et al. Associations of reproductive time events and intervals with breast cancer risk: a report from the Shanghai Breast Cancer Study. *Int J Cancer* 2014; 135: 186-95.
20. Mathur GP, Gupta N, Mathur S, Gupta V, Pradhan S, Dwivedi JN, et al. Breast-Feeding and Cancer: The Boyd cohort and a systematic review with meta-analysis. *J Natl Canc Inst* 2005; 97: 1446-57.
21. Newcomb PA, Mittendorf RM, Longnecker MP, Mittendorf RM, Greenberg ER, Clapp RW, et al. Lactation and a reduced risk of premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 1994; 330: 1094-9
22. Gaudet MM, Press MF, Haile RW, Lynch CF, Glaser SL, Schildkraut J, et al. Risk factors by molecular subtypes of breast cancer across a population-based study of women 56 years or younger. *Breast Cancer Res Treat* 2011;130:587-97.
23. Mirjam DK, Bjorn O, Vatten LJ. The association of reproductive factors and breastfeeding with long term survival from breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 130: 175-82.
24. Ebrahimi M, Vahdaninia M, Montazer A. Risk factors for breast cancer in Iran: a case-control study. *Breast Cancer Res* 2002; 4: R10.
25. Yavari P, Mosavizadeh M, Sadrol-Hefazi B, Mehrabi Y. Reproductive characteristics and the risk of breast cancer--a case-control study in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2005 6:370-5.
26. Lamber M, Hsieh CC, Trichopoulos D, Ekblom A, Pavia M, Adami HO. Transient increase in the risk of breast cancer after giving birth. *N Engl J Med* 1994; 331: 5-9.
27. Bruzzi P, Negri E, Vecchia CL, Decarli A, Palli D, Parazzini F, et al. Short term increase in risk of breast cancer after full term pregnancy. *Brit Med J* 1998; 297: 1096-8.
28. Hsieh MC, Pavia M, Lambe M, Lan SJ, Colditz GA, Ekblom A, et al. Dual effect of parity on breast cancer risk. *Eur J Cancer* 1994; 30:969-73.
29. Peck JD, Hulka BS, Poole C. Steroid hormone levels during pregnancy and incidence of maternal breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:361-8.
30. Russo J, Hu YF, Silva IDCG, Russo IH. Cancer risk related to mammary gland structure and development. *Microscopy Res Technique* 2001;52:204-2.
31. Russo J, Lee K, Russo IH. Differentiation of the mammary gland and susceptibility to carcinogenesis. *Breast Cancer Res Treat* 1982; 2: 75-3.
32. Kauppila AP, Kyyronen P, Lehtinen M, Pukkala E. Dual effect of short interval between first and second birth on ductal breast cancer risk in Finland. *Cancer Causes Control* 2012; 23: 187-93.
33. Kelsey JL, Gammon MD, John EM. Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993; 15: 36-47.
34. Colditz GA, Rosner B. Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factor status: data from the nurses' health study. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 950-64.
35. Yager JD, Davidson NE. Estrogen carcinogenesis in breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 270-82.
36. Yoshimoto N, Nishiyama T, Toyama T, Takahashi S, Shiraki N, Sugiura H, et al. Genetic and environmental predictors, endogenous hormones and growth factors, and risk of estrogen receptor-positive breast cancer in Japanese women. *Cancer Sci* 2011; 102: 2065-72.



# Reproductive Risk Factors of Breast Cancer among Women in Tehran and Northwest of Iran: A Case-Control Study

Montazeri V<sup>1</sup>, Jafarpour Sadegh F<sup>2,3</sup>, Hosseinpour S<sup>3</sup>, Mirzaei HR<sup>4</sup>, Akbari E<sup>5</sup>, Ehsanin M<sup>6</sup>, Akbari S<sup>6</sup>, Asadi N<sup>3</sup>, Mahmoudinezhad M<sup>3</sup>, Mirtaheri E<sup>2</sup>, Sanaat Z<sup>7</sup>, Pirouzpanah S<sup>8</sup>

1- Professor of Thoracic Surgical Oncology, Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Surgery ward, Nour-Nejat Hospital, Tabriz, Iran

2- MSc in Nutrition, Department of Biochemistry and Dietetics, Faculty of Nutrition, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

3- MSc Candidate in Nutrition, Faculty of Nutrition, Students' Research Committee, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

4- Professor of Radiation & Oncology, Department of Radiation & Oncology, Cancer Research Center, Shohadaye-Tajrish Hospital of Shahid Beheshti University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran

5- Professor of Thoracic Surgical Oncology, Cancer Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

6- Faculty of Nutrition and Food Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

7- Professor of Hematology and Oncology Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

8- Associate Professor, Department of Biochemistry and Dietetics, Faculty of Nutrition, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

**Corresponding author:** Pirouzpanah S, [pirouzpanahs@tbzmed.ac.ir](mailto:pirouzpanahs@tbzmed.ac.ir)

**Background and Objectives:** Reproductive factors are in close relationship with breast carcinogenesis. This matched case-control study was conducted to study the association of reproductive risk factors with the risk of breast cancer (BC) among women in Tehran and northwest of Iran.

**Methods:** This hospital-based case-control study was performed on a total of 432 patients diagnosed with BC with confirmed histopathology who were recruited from hospitals affiliated with Shahid Beheshti and Tabriz University of Medical Sciences between 2007 and 2012, and 543 regionally matched controls without a prior history of BC.

**Results:** The average number of pregnancy and breast-fed children were significantly higher in cases than controls ( $P < 0.01$ ). The duration of breast-feeding was longer in patients ( $18.0 \pm 8.4$  months) than controls ( $16.0 \pm 9.1$ ;  $P < 0.001$ ). Most of the patients were diagnosed with BC above the age of 48 years old which was higher than the mean age of the recruited matched controls. Older age was associated with a 3.87 higher risks of BC development (95% CI: 2.94-5.10). The higher frequency of lactation in patients was significantly associated with the elevated risk (OR=2.22, 95% CI 1.62-3.04). The duration of breast-feeding within 14-24 months was correlated with OR=0.52 to protect BC development during the reproductive age (<48 years) (95% CI: 0.32-0.86).

**Conclusion:** High frequency of pregnancy, lactation, and older ages at first pregnancy are associated with the risk of BC, while older age at puberty, menopause, and longer duration of breast-feeding (age above 48 years) have inverse associations with the risk of BC.

**Keywords:** Breast cancer, Reproductive factor, Lactation, Menopause, Case-control study