

# مقایسه تغییرات ماموگرافیک در دو نوع رژیم رایج هورمون درمانی جایگزین بعد از یائسگی

نویسندگان: دکتر نرگس افزلی\*<sup>۱</sup> و دکتر سیدعلی علمداران<sup>۲</sup>

۱. استادیار گروه رادیولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی مشهد

۲. استادیار گروه رادیولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

E-mail: nafzali2007@yahoo.com

نویسنده مسئول:

### چکیده

**مقدمه و هدف:** سرطان پستان از شایع‌ترین علل مرگ و میر زنان در عصر حاضر است و ماموگرافی روشی با ارزش در تشخیص زودرس این بیماری محسوب می‌شود. حساسیت ماموگرافی در تشخیص سرطان پستان با تعدادی از عوامل از جمله سن، دانسیته بافتی پستان، وضعیت یائسگی، بیماری‌های سیستمیک، سابقه خانوادگی سرطان پستان و... در ارتباط است. هدف از این مطالعه، بررسی تغییرات دانسیته پستان در ماموگرافی به دنبال مصرف درمان‌های هورمونی جایگزین (HRT) (Hormone Replacement Therapy) و مقایسه دو روش هورمون درمانی رایج از این نظر بوده است. **روش بررسی:** ۱۱۰ خانم یائسه تحت درمان هورمونی جایگزین که برای انجام ماموگرافی غربالگری به سرویس ماموگرافی مراجعه کرده بودند در مطالعه وارد شدند. بر حسب نوع رژیم درمانی مورد استفاده، افراد به دو گروه تقسیم شدند: (۱) مصرف روزانه استروژن کونژوگه و مدروکسی پروژسترون استات به طور مداوم (۸۰ نفر)، (۲) مصرف روزانه استروژن کونژوگه به همراه مصرف دوره‌ای مدروکسی پروژسترون استات به مدت دو هفته در ماه (۳۰ نفر). کلیه افراد مورد بررسی دارای یک ماموگرام پایه قبل از شروع HRT بودند که ماموگرام‌های حین درمان با آن مقایسه می‌شد. **نتایج:** در ماموگرام‌های کنترل، افزایش دانسیته ماموگرافیک در ۴۵ درصد از افراد گروه اول و در ۱۳/۲ درصد از اعضای گروه دوم دیده شد که دارای اختلاف معنادار است ( $p > 0.05$ ). **نتیجه‌گیری:** مصرف هورمون درمانی جایگزین پس از یائسگی، سبب افزایش دانسیته ماموگرافیک می‌شود و این افزایش به نوع رژیم مورد استفاده بستگی دارد.

**واژه‌های کلیدی:** ماموگرافی، هورمون درمانی جایگزین، یائسگی، سرطان پستان

دوماهنامه علمی - پژوهشی  
دانشگاه شاهد  
سال شانزدهم - شماره ۷۹  
اسفند ۱۳۸۷

وصول: ۸۶/۷/۲۳

ارسال اصلاحات: ۸۶/۱۲/۱۵

دریافت اصلاحات: ۸۷/۱/۱۹

پذیرش: ۸۷/۶/۲۶

### مقدمه

معمولاً یائسگی به‌طور متوسط در ۵۱ سالگی ایجاد می‌شود. امروزه متوسط عمر زنان در کشورهای صنعتی حدود ۸۵ سال است؛ بدین‌معنا که خانم‌ها به‌طور متوسط یک سوم عمر خود را بدون استروژن سپری می‌کنند [۱]. سطح استروژن بعد از یائسگی حدود ۸۰ درصد کاهش دارد و به همین دلیل زنان یائسه از علائم بالینی نظیر افسردگی، ناپایداری وازوموتور، مشکلات جنسی، خشکی

واژن و عفونت‌های ادراری رنج می‌برند. استئوپروز نیز در پنج سال اول بعد یائسگی با حداکثر سرعت خود روی می‌دهد [۲]. برای درمان چنین مواردی از درمان هورمونی جایگزین استفاده می‌شود. درمان هورمونی جایگزین، شامل ترکیب استروژن و پروژسترون است که می‌تواند به صورت مداوم و بدون قطع یا به صورت دوره‌ای و با ایجاد سیکل‌های مصنوعی تجویز شود.

شیوع بالای استفاده از درمان هورمونی جایگزین در خانم‌های یائسه ایجاب می‌کند که آثار آن بر ماموگرام‌های غربالگری مورد بررسی قرار گیرد.

ماموگرافی حساس‌ترین آزمون در دسترس برای کشف کارسینوم‌های کوچک پستان است [۳]. در حال حاضر، ماموگرافی غربالگری برای کلیه زنان بالای ۵۰ سال توصیه می‌شود. دانسیته بالای پستان در ماموگرافی، خطر سرطان پستان را بالا می‌برد [۴، ۵، ۶].

در مورد تأثیر درمان‌های هورمونی جایگزین بر دانسیته ماموگرافیک، مطالعات مختلفی انجام شده و نتایج متفاوت و بعضاً متناقضی به دست آمده است، هر چند اکثر مطالعات گویای آنند که دانسیته ماموگرافیک به دنبال مصرف هورمون‌های جایگزین افزایش یافته است [۶، ۷، ۸، ۹، ۱۰].

## مواد و روش‌ها

این پژوهش یک مطالعه مقطعی بر روی ۱۱۰ خانم یائسه تحت درمان هورمونی جایگزین است که برای ماموگرافی غربالگری به سرویس ماموگرافی مراجعه کرده بودند. کلیه این افراد دارای یک ماموگرام پایه قبل از شروع درمان بودند که ماموگرام‌های حین درمان با آن مقایسه می‌شد. افرادی که ماموگرام پایه قبل از شروع درمان هورمونی نداشتند و همچنین خانم‌هایی که در ماموگرام پایه آن‌ها توده پستانی دیده شد از مطالعه حذف شدند. افراد مورد مطالعه بر حسب نوع رژیم درمانی به دو گروه تقسیم شدند:

۱. گروه تحت درمان با استروژن و پروژسترون توأم مداوم که روزانه ۰/۶۲۵mg استروژن کونژوگه همراه با ۵mg مدروکسی پروژسترون استات مصرف می‌کردند.
۲. گروه تحت درمان با استروژن و پروژسترون توأم دوره‌ای که ۲۵ روز در ماه استروژن کونژوگه به میزان ۰/۶۲۵mg مصرف می‌کردند و دو هفته در ماه مدروکسی پروژسترون استات (۵mg در روز) را به آن اضافه می‌کردند و در روزهای قطع هورمون، قاعدگی برای آن‌ها اتفاق می‌افتاد.

نمای ماموگرام پایه به چهار گروه تقسیم شد:

۱. پستان‌های کاملاً چرب،

۲. بافت فیبروگلدولار پراکنده در پستان‌ها،

۳. بافت متراکم غیریکنواخت در پستان‌ها،

۴. پستان‌های کاملاً متراکم.

تغییرات ایجاد شده در حین درمان در ماموگرام‌های بعدی به چهار صورت زیر تعریف شد:

۱. افزایش منتشر در دانسیته پستان‌ها،

۲. افزایش مولتی فوکال و غیرقرینه در دانسیته پستان‌ها،

۳. افزایش موضعی در دانسیته یک یا هر دو پستان

(تشکیل کیست یا توده)،

۴. بدون تغییر نسبت به ماموگرام پایه.

به منظور تفسیر دقیق‌تر ماموگرام‌های حین درمان در افراد گروه دوم، ماموگرافی در زمان قطع هورمون (زمان وقوع پرئود) انجام شده است.

اطلاعات آماری توسط نرم‌افزار SPSS و با استفاده از آزمون مجذور کای و «تی» مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. آزمون مجذور کای رابطه معنادار بین متغیرها را نشان می‌دهد.

## نتایج

در این مطالعه ۱۱۰ خانم یائسه تحت درمان هورمونی جایگزین وارد شدند که ۸۰ نفر آن‌ها تحت درمان استروژن و پروژسترون مداوم و ۳۰ نفر تحت درمان استروژن و پروژسترون دوره‌ای قرار داشتند.

میانگین سنی افراد مورد مطالعه در رژیم توأم مداوم ۵۰/۲ سال و در رژیم توأم دوره‌ای ۵۱/۱ سال بود که از نظر آماری معنادار نیست ( $p > 0/05$ ).

متوسط طول درمان در گروه تحت درمان مداوم ۲۲/۲ ماه و در گروه تحت درمان دوره‌ای ۲۱ ماه بود که تفاوت معناداری نداشت ( $p > 0/05$ ).

از نظر تغییرات نمای ماموگرام در ۳۶ نفر از افراد گروه تحت درمان مداوم (۴۵ درصد) افزایش دانسیته منتشر دیده شد که این رقم در گروه دوم ۴ نفر (۱۳/۳ درصد) بود. افزایش دانسیته پستان به صورت مولتی فوکال و غیرقرینه در سه نفر از گروه اول دیده شد (۳/۷۵ درصد). افزایش دانسیته پستان به صورت موضعی (تشکیل کیست یا توده) در هیچ‌یک از افراد گروه‌های فوق دیده نشد (جدول ۱).

جدول ۱. مقایسه تغییرات دانسیته ماموگرافیک پس از درمان در دو گروه تحت درمان هورمونی جایگزین

بدون تغییر		افزایش موضعی		افزایش مولتی فوکال		افزایش منتشر		دانسیته	گروه
درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد		
۵۱/۲۵	۴۱	-	-	۳/۷۵	۳	۴۵	۳۶	استروژن و پروژسترون توأم مداوم	
۸۶/۷	۲۶	-	-	-	-	۱۳/۳	۴	استروژن و پروژسترون توأم دوره‌ای	

## بحث

ماموگرافی غربالگری فقط در صورتی می‌تواند با ارزش باشد که از حساسیت بالا برخوردار بوده، بتواند تومورهای کوچک را در مراحل اولیه نشان دهد. حساسیت ماموگرافی غربالگری به عوامل متعددی مثل سن، دانسیته ماموگرافی، تعداد زایمان و سابقه خانوادگی سرطان پستان بستگی دارد [۱۲ و ۱۳].

مطالعه وسیعی که توسط مرکز کنترل بیماری در امریکا (CDC) [۱] انجام شده، افزایش خطر سرطان پستان را در مصرف‌کنندگان هورمون نشان نداده است [۱۴]، اما مطالعات مورد شاهدهی در اروپا گویای آنند که خطر سرطان پستان، متعاقب هورمون‌درمانی جایگزین (HRT) افزایش می‌یابد و این افزایش با مدت مصرف هورمون رابطه دارد [۱۵].

زنانی که دانسیته ماموگرافیک بالاتری دارند در معرض خطر بیش‌تری برای ابتلا به سرطان پستان هستند [۱۶، ۱۷، ۱۸، ۱۹]. در بیش‌تر مطالعات نشان داده شده که رژیم‌های روزانه استروژن و پروژسترون توأم به صورت مداوم، افزایش دانسیته بیش‌تری نسبت به رژیم‌های دوره‌ای ایجاد می‌کنند و این افزایش در زنان مسن‌تر بیش‌تر دیده شده است [۸، ۱۰ و ۱۷].

در مطالعه حاضر نیز افزایش دانسیته ماموگرافیک در گروه تحت درمان روزانه استروژن و پروژسترون مداوم نسبت به رژیم استروژن و پروژسترون دوره‌ای بیش‌تر مشاهده شده است. در این مطالعه از نظر سنی بین گروه‌های مورد بررسی اختلاف معناداری مشاهده نشد. از نظر مدت مصرف هورمون نیز گروه‌های مورد مطالعه، تفاوت معناداری با یکدیگر نداشتند.

راتر (Rutter) و همکاران در پژوهش خود نشان داده‌اند که در افراد تحت HRT که افزایش دانسیته ماموگرافیک داشته‌اند، قطع هورمون سبب کاهش دانسیته می‌شود. به عبارت دیگر، تغییرات دانسیته پستان در اثر HRT

در زمان حاضر، کاربرد هورمون درمانی بعد از یائسگی به‌عنوان یک مراقبت بهداشتی پیشگیری‌کننده از عوارض درازمدت یائسگی، نظیر استئوپروز و ناتوانی‌های ناشی از آن و همچنین به منظور رفع علائم اختصاصی ناشی از کمبود استروژن در شروع دوره یائسگی، شامل گرگرفتگی و آتروفی ارگان‌های تناسلی ضرورت پیدا کرده است.

هورمون درمانی جایگزین به‌طور مؤثری تعداد شکستگی‌های ناشی از استئوپروز را کاهش می‌دهد. به منظور کاهش خطر شکستگی در سنین بالای ۷۵ سال لازم است مصرف استروژن به مدت طولانی، یعنی حدود ۱۰-۷ سال ادامه یابد [۱].

آثار مفید درمان استروژن - پروژسترون بر کاهش بیماری‌های قلبی عروقی از طریق کاهش سطح LDL و افزایش HDL، اثر مستقیم ضد آترواسکلروز، وازودیلاتاسیون و آثار ضد تجمع پلاکتی، اثر اینوتروپ مستقیم بر قلب، و بهبود متابولیسم گلوکز به اثبات رسیده است [۱].

در مورد آثار هورمون درمانی بعد یائسگی بر پستان، مطالعات مورد شاهدهی اولیه، خطر بالاتر سرطان پستان را در زنان مصرف‌کننده هورمون با سابقه بیماری خوش‌خیم پستان و مصرف طولانی مدت هورمون نشان داده‌اند. این مطالعات به علت فقدان گروه‌های شاهد یا تعداد کم افراد مطالعه با محدودیت روبه‌رو بودند.

امروزه احتمال ابتلا به سرطان پستان در خانم‌ها در طول زندگی ۱۲/۵ درصد است. امید به زندگی برای سرطان موضعی پستان از ۷۷ درصد در سال ۱۹۴۰ به ۹۷ درصد رسیده است که این امر را به تشخیص سریع به دلیل استفاده وسیع از غربالگری با ماموگرافی نسبت می‌دهند [۱۱].

7. EL. Bastawissi AY. White E. Mandelson MI. Reproductive and hormonal factors associated with mammographic breast density by age. *Cancer causes control* 2000; 11(10): 955-63.
8. Colacurci N. Fornaro F. Defranciscis P. Effects of different types of hormone replacement therapy on mammographic density. *Maturitas* 2001; 40(2): 159-64.
9. Erel CT, Esen G. Seyisoglu H. Mammographic density increase in women receiving different hormone replacement regimens. *Maturitas* 2001; 40(2): 151-7.
10. Sendag F. Cosan terek M. Ozsener S. Mammographic density changes during different post menopausal hormone replacement therapies. *Fertil Steril* 2001; 76(3): 445-50.
11. American Cancer Society Cancer facts and figures 1995, <http://www.cancer.org/statistics.htm> 1998.
12. Kerlikowske K. Gardy D. Effect of age, breast density and familial history on sensitivity of first screening mammography *JAMA* 1996; 276: 33-38.
13. Van Girls CH, Otlen JDM. Effect of mammographic breast density on breast cancer screening performance: A study in Nijmegen, the Netherlands. *J Epidemiol community health* 1998; 52: 267-71.
14. Wingo PA, Layde PM, Lee NC, Rubin G, Ory HW. The risk of breast cancer in postmenopausal women who have used estrogen replacement therapy. *JAMA* 1987; 257:209.
15. Persson I, Yuen J, Bergkvist L, Adami H, Hoover R, Schairer C. Combined estrogen-progesterone replacement and breast cancer risk. *Lancet* 1992; 340: 1044.
۱۶. سیلانیان طوسی فرخ. تأثیر درمان جایگزینی با هورمون (HRT) بر حساسیت ماموگرافی غربالگری در خانم‌های یائسه، مجله علمی - پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران؛ سال ۱۴، شماره ۴۲: صفحات ۷۶ تا ۸۲.
۱۷. آذریان آزیتا، بررسی اثرات انواع رژیم‌های درمان هورمونی جایگزین پس از یائسگی در نمای ماموگرافی، مجله علمی پزشکی اهواز؛ شماره ۴۲: صفحات ۶۲ تا ۶۷.
18. Rutter CM, Mandelson MT, Laya MB, Seger DJ, Taplin S. Changes in breast density associated with initiation, discontinuation, and continuing use of hormone replacement therapy. *JAMA* 2001; 285: 171.

برگشت پذیر بوده است [۱۸]. در حال حاضر پیشنهاد می‌شود به منظور تفسیر دقیق‌تر ماموگرام در خانم‌های مصرف‌کننده هورمون بعد از یائسگی، مصرف هورمون دو هفته قبل از انجام ماموگرافی کنترل متوقف شود [۲]. مطالعه حاضر بر روی افراد تحت درمان هورمونی جایگزین در حین مصرف هورمون صورت گرفته و بررسی تغییرات دانسیته پس از قطع مصرف، پژوهش دیگری را می‌طلبد.

### تشکر و قدردانی

بدین وسیله بر خود لازم می‌دانیم از جناب آقای محبتی مشکات که به‌عنوان مشاور آمار در این طرح ما را یاری کردند قدردانی کنیم.

### منابع

1. Icedars M, Evans M. Menopause. In: R. Scott J, S. Gibbs R, Y. Karlan B, F. Haney A, editors. *Danforth's obstetrics and gynecology*. 9<sup>th</sup> ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2003: p. 721.
2. Speroff L. Menopause and the perimenopausal transition. In: Speroff L, A. Fritz M, editors. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005: p. 653-661, 718-722.
3. Lawinsk C, Teh W, Vinnicombe S. Breast. In: David Sutton. *Textbook of Radiology and Imaging*. 7<sup>th</sup> ed. Churchill Livingstone; 2002: p. 1451-5.
4. Genazzani AR. Hormone replacement therapy and cancer. *The Parthenon publishing group*; 2002; 72-8, 86-91.
5. Salminen TM, Saarenmaa IE, Heikkila MM. Is a dense mammographic parenchymal pattern a contraindication to hormonal replacement therapy? *Acta oncol*, 2000; 39(8): 969-72.
6. Vachon CM, Kuni CC. Anderson K. Association of mammographically defined percent breast density with epidemiologic risk factors for breast cancer. *Cancer causes control* 2000; 11(10): 955-63.