مقاله پژوهشی

فصلنامه بیماری‌های پستان ایران، سال دوم، شماره اول، بهار ۱۳۸۸

ضرورت انجام مشاوره ژنتیک در بیماران مبتلا به سرطان پستان

صفا نجفی: استادیار خون و سرطان شناسی، مرکز تحقیقات سرطان پستان جهاد دانشگاهی واحد علوم پزشکی تهران
ندا مهرداد: کارشناس پژوهش، مرکز تحقیقات سرطان پستان جهاد دانشگاهی واحد علوم پزشکی تهران
نسرین السادات علوی: استادیار جراحی، مرکز تحقیقات سرطان پستان جهاد دانشگاهی واحد علوم پزشکی تهران
آسیه الفت بخش: استادیار جراحی، مرکز تحقیقات سرطان پستان جهاد دانشگاهی واحد علوم پزشکی تهران

چکیده

مقدمه: در میان عوامل خطرساز سرطان پستان، سابقه فامیلی از ارزش زیادی برخوردار است، بطوری که بر اساس اطلاعات موجود ۱۰ تا ۱۵درصد سرطان های پستان ارثی هستند. امروزه با توجه به معیارهای NCCN 2008، عوامل خطرساز بسیاری وجود دارند که مشخص می کنند کدامیک از موارد سرطان پستان نیاز به مشاوره ژنتیک و متعاقب آن بررسی تست های BRCA1 و BRCA2 دارند. بنابراین در یک کلینیک پستان دانستن تعداد افرادی که نیاز به مشاوره ژنتیک دارند ضروری به نظر می‌رسد.

روش بررسی: در این مطالعه توصیفی مقطعی پرونده های ۱۱۵۷ بیمار مبتلا به سرطان پستان مراجعه کننده به مرکز بیماری های پستان جهاد دانشگاهی واحد علوم پزشکی تهران در طول ۱۰ سال گذشته بر اساس معیارهای NCCN 2008 تقسیم بندی و بررسی شدند. با استفاده از این بررسی تعداد افرادی که نیاز به انجام مشاوره ژنتیک داشتند مشخص شد.

یافته ها: ۳۲ درصد بیماران مبتلا به سرطان پستان سن کمتر از ۴۰ سال داشتند، در۱۰ درصد موارد سرطان پستان زیر سن ۵۰ سالگی تشخیص داده شده بود در حالی که سابقه خانوادگی سرطان پستان یا تخمدان را ذکر می کردند، در ۱/۵ درصد مبتلایان بیش از دو خویشاوند مبتلا به سرطان پستان یا تخمدان وجود داشت. ضمناً ۰/۵ درصد مبتلایان نیز مرد بودند. در نهایت نتایج مطالعه نشان داد ۳۹۷ نفر معادل ۳۴ درصد افراد حداقل یکی از معیارهای فوق را داشته و نیازمند مشاوره ژنتیک بودند.

نتیجه گیری: نتایج حاصل حاکی از ضرورت تأسیس بخش مشاوره ژنتیک در تمامی مراکز درمان سرطان پستان می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: سرطان پستان، مشاوره ژنتیک، معیارهای NCCN2008.

نشانی نویسنده پاسخگو: تهران، خیابان انقلاب، خیابان ابوریحان، خیابان وحیدنظری، پلاک ۴۵، مرکز تحقیقات سرطان پستان جهاد دانشگاهی واحد علوم پزشکی تهران، دکتر صفا نجفی
تلفکس: ۶۶۹۵۲۰۴۰ نشانی الکترونیک: safa3n@icbc.ir

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-11-15]

[DOR: 20.1001.1.17359406.1388.2.1.5.8]

مقدمه

بروز سرطان پستان در آمریکا با احتمال خطر ۱ در ۸ نفر (۱۲٪) شایعترین سرطان در بین خانم ها است. خطر مرگ ناشی از این بیماری، ۱ در ۳۵ نفر (۳٪) است [۱].

مهمترین عوامل خطرساز این بیماری عبارتند از: جنس، سن، نژاد، بیماری خوش خیم زمینه ای (DCIS[1] و LCIS[2] و هیپرپلازی داکتال آتیپیک)، سن منارک، دفعات باروری، شیر دادن، برخورد با DSB (دی اتیل استیل بسترول)، رادیاسیون قبلی پستان، HRT[3]، چاقی، مصرف الکل، سابقه فامیلی و وجود ژن های خاص [۲].

اکثر این فاکتورهای خطرساز احتمال ابتلا به سرطان را به میزان ناچیزی افزایش می دهند اما در مواردی نظیر بیماری‌های خوش خیم پستان، سابقه رادیاسیون قبلی پستان خصوصاً در سنین پایین تر، سابقه فامیلی و ژن‌های مخصوص، این احتمال ۲ تا ۳ برابر افزایش می یابد[۲].

یکی از استراتژی های اختصاصی برای کاستن از عوامل خطرساز سرطان پستان، انجام مشاوره ژنتیک برای پیدا کردن گروه‌های ارثی این بیماری است. پس باید به سابقه فامیلی که یکی از مهمترین عوامل خطرساز سرطان پستان است توجه خاص داشت [۲]. حضور حتی یک فرد مبتلا در فامیل درجه یک (مادر، خواهر یا دختر) خطر سرطان پستان را دو برابر و وجود دو نفر، خطر ابتلا را تا ۵ برابر افزایش می دهد. حتی وقتی در یک فامیل درجه دوم (عمه، خاله و مادربزرگ) یا فامیل درجه سوم، فرد مبتلا وجود داشته باشد باز خطر بالاتر می رود و هرچه تعداد فامیل درگیر بیشتر باشد احتمال ابتلا به این سرطان نیز افزایش می یابد [۳]. حتی داشتن یک فامیل مرد مبتلا به سرطان پستان هم ریسک سرطان را مشخصاً بالا می برد. ۵ تا ۱۰٪ از کل سرطان های پستان، ارثی (Hereditary) هستند که می توان آنها را به موتاسیون ژن های وراثتی ارتباط داد [۳]. شایعترین سندرم های سرطان پستان وراثتی، آنهایی هستند که به موتاسیون ژن‌های BRCA1 و BRCA2 ارتباط دارند به طوری که ۶۰ تا ۸۰٪ سرطان‌های وراثتی پستان مربوط به موتاسیون این دو ژن هستند [۴].

مشاوره ژنتیک اینک جزء مهمی از بررسی‌های عوامل خطرساز سرطان پستان محسوب می شود. مشاوران قادرند به راحتی از تمامی بیماران اطلاعات فامیلی را کسب کنند و معین نمایند که آیا لزومی به انجام آزمون های غربالگری خاص هست یا عمل جراحی پیشگیرانه برای افراد خاص لازم است یا خیر؟ [۵].

یکی از راهنماهای عمده برای یافتن بیماران مبتلا به سرطان پستانی که نیاز به مشاوره ژنتیک دارند مربوط به راهنمای ارائه شده توسط NCCN در سال ۲۰۰۸ است. در این راهنما گفته شده برای افرادی که واجد شرایط خاصی باشند انجام مشاوره ژنتیک ضروری است [۶]. این شرایط عبارتند از:

۱- یکی از افراد فامیل یا خود فرد مبتلا، سابقه تست BRCA1 و BRCA2 مثبت داشته باشد (ژن مربوط به سرطان پستان و تخمدان ارثی)

۲- فرد مبتلا سابقه شخصی سرطان پستان را داشته و علاوه بر آن یکی یا بیشتر از شرایط زیر را دارا باشد:
- سن تشخیص بیماری کمتر از ۴۰ سال
- سن تشخیص بیماری کمتر از ۵۰ سال و ابتلای دو نفر از فامیل یا یک خواهر به سرطان پستان یا تخمدان
- ابتلا به سرطان پستان در هر سنی همراه با سابقه ابتلا بیش از دو خویشاوند به سرطان پستان یا تخمدان
- سابقه سرطان تخمدان در خود فرد

۳- سرطان پستان در یکی از مردهای فامیل

به این ترتیب فقط در این افراد آزمون‌های ژنتیک خاص صورت می گیرد. زیرا این آزمون ها گران قیمت و وقت‌گیر هستند. بطور مثال آزمون موتاسیون BRCA1 یا BRCA2 روی نمونه خون صورت می‌گیرد و در آمریکا حدود ۲۰۰۰ تا ۳۰۰۰ دلار هزینه دارد [۷]. لازم به ذکر است که این تست در حال حاضر در کشور ما قابل انجام نیست[4] و برای انجام چنین بررسی نیاز به ارسال نمونه به خارج از کشور است.

1-Ductal Carcinoma In situ

2- Lobular Carcinoma In situ

3- Hormon Replacement Therapy

۴- به همت دکتر زینلی و همکاران، sequencing این ژن به تازگی قابل انجام شده است.

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-11-15]

[DOR: 20.1001.1.17359406.1388.2.1.5.8]

هدف این مطالعه بررسی فراوانی موارد نیاز به انجام مشاوره‌های ژنتیکی در بیماران مبتلا به سرطان پستان می‌باشد. نهایتاً این مطالعه جهت برآورد نیازها و فراهم آوردن وسائل لازم برای انجام تست‌های مربوطه صورت گرفته است.

روش بررسی

این مطالعه به صورت یک مطالعه مقطعی توصیفی (Cross- sectional) انجام شده است. جمعیت مورد مطالعه، بیماران مبتلا به یکی از انواع مهاجم سرطان پستان هستند که در فاصله سال های ۱۳۷۷ تا ۱۳۸۷ به مرکز تحقیقات بیماری‌های پستان جهاد دانشگاهی مراجعه کرده بودند و پرونده آنها در مرکز وجود داشت.

در این مطالعه ابتدا پرونده بیمارانی که بر مبنای گزارش پاتولوژی به یکی از انواع سرطان های پستان مبتلا بودند جدا شد. سپس اطلاعات لازم مشتمل برمشخصات دموگرافیک و خصوصیات بالینی بیماران از پرونده‌ها استخراج و در محیط نرم افزاری طراحی شده وارد گردید. در صورت ناقص بودن داده ها با بیماران تماس گرفته شد و اطلاعات مندرج در پرونده ها تکمیل گردید. سپس اطلاعات، بر مبنای معیارهای نیاز به مشاوره ژنتیک در جمعیت (معیارهای NCCN 2008) که در مقدمه آمده است، طبقه بندی شدند.

آنالیز داده‌ها به صورت توصیفی و با استفاده از نرم‌افزار SPSS 13 صورت گرفت.

یافته ها

در مجموع ۱۱۵۷ نفر بیمار مبتلا به یکی از انواع سرطان پستان که طی ۱۰ سال گذشته به مرکز تحقیقات بیماری‌های پستان جهاد دانشگاهی واحد علوم پزشکی مراجعه کرده بودند و پرونده پزشکی آنها کامل بود، وارد مطالعه شدند. مشخصات دموگرافیک جمعیت مورد مطالعه در جدول شماره ۱ آمده است. چنانکه در این جدول دیده می شود، ۳۵٪ مبتلایان به سرطان پستان را جمعیت جوان با سن کمتر یا مساوی ۴۰ سال تشکیل می‌دهند.

در جدول شماره ۲ مشخصات بالینی جمعیت مورد مطالعه ذکر شده است. چنانکه در این جدول دیده می‌شود برای ۲۶٪ از کل بیماران عمل جراحی حفظ پستان انجام گرفته در حالی که در سال‌های اخیر درصد این نوع عمل جراحی افزایش یافته است. هیچیک از جمعیت مورد مطالعه دارای دو سرطان هم زمان یا دو سرطان در طول زمان (Synchronous or metachronous) نبوده‌اند. وجود سرطان پستان و سایر سرطان‌ها در بستگان نزدیک افراد مورد مطالعه به ترتیب در جدول های شماره ۳ و ۴ آمده اند.

جدول ۱- مشخصات دموگرافیک جمعیت مورد مطالعه

مشخصات	تعداد	درصد *
سن	**(n=۱۱۵۷)**	
≤۴۰	۳۶۲	۳۲
>۴۰	۷۹۵	۶۸
تحصیلات	**(n=۱۱۴۷)**	
بی سواد	۱۸۰	۱۵/۷
زیردیپلم	۷۵۹	۶۶/۲
دانشگاهی	۲۰۸	۱۸/۱
وضعیت تأهل	**(n=۱۱۴۹)**	
مجرد	۶۴	۵/۶
متأهل	۹۵۲	۸۲/۹
بیوه/مطلقه	۱۳۳	۱۱/۵
وضعیت باروری	**(n=۱۰۹۱)**	
بدون فرزند	۲۳	۲/۱
دارای فرزند	۱۰۲۶	۹۴
نازا	۴۲	۳/۸
مصرف OCP **	**(n=۱۱۴۶)**	
بلی	۵۳۰	۴۶/۲
خیر	۶۱۶	۵۳/۸
وضعیت یائسگی	**(n=۱۱۴۴)**	
خیر	۶۵۷	۵۷/۵
بلی	۴۸۷	۴۲/۵
BMI ***	**(n=۱۰۴۱)**	
≥۲۵	۲۸۱	۲۷
<۲۵	۷۶۰	۷۳

* درصد فراوانی از مقدار موارد معتبر محاسبه شده است (valid percent)

** OCP= Oral Contraceptive Pill

*** BMI= Body Mass Index

خیابان ولیعصر- بین خیابان فاطمی و مطهری-خیابان مجلسی- پلاک۴۱- آزمایشگاه ژنتیک- تلفن۸۸۹۳۹۱۴۰

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-11-15]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1388.2.1.5.8]

چنانکه در جدول شماره ۳ مشاهده می‌شود در مجموع حدود ۱۰٪ مبتلایان به سرطان پستان مراجعه کننده به کلینیک دارای سابقه فامیلی مثبت در بستگان (درجه اول یا دوم) بوده‌اند. جدول شماره ۴ نیز نشان می‌دهد که ۶۸ نفر (۵/۹٪) از کل جمعیت مورد مطالعه سابقه سرطان غیرپستان در حداقل یکی از افراد فامیل خود داشته‌اند و شایعترین نوع سرطان غیر پستان در فامیل مبتلایان به سرطان پستان نیز سرطان کولون بوده است (۱/۹٪). سابقه سرطان تخمدان در افراد فامیل فقط در ۰/۶٪ بیماران وجود داشت.

جدول ۲- مشخصات بالینی جمعیت مورد مطالعه*

مشخصات بالینی	تعداد	درصد
پاتولوژی	**(n=۹۰۶)**	
کانسر تهاجمی مجرا	۸۳۲	۹۱/۸
کانسر لوبولار	۳۹	۴/۳
کارسینوم درجا	۳۵	۳/۹
ER**	**(n=۷۲۷)**	
مثبت	۴۸۱	۶۶/۲
منفی	۲۴۶	۳۳/۸
PR ***	**(n=۷۰۸)**	
مثبت	۴۳۴	۶۱/۳
منفی	۲۷۴	۳۸/۷
نوع جراحی	**(n=۱۰۴۹)**	
ماستکتومی	۷۵۷	۷۲/۲
جراحی محافظه کارانه	۲۷۸	۲۶/۵
دو طرفه	۱۴	۱/۳

*درصد فراوانی از مقدار موارد معتبر محاسبه شده است (valid percent)
**ER= رسپتور استروژن
***PR= رسپتور پروژسترون

جدول ۳- سابقه فامیلی سرطان پستان در جمعیت مورد مطالعه

سابقه فامیلی سرطان پستان	تعداد	درصد
بستگان درجه اول	۷۵	۶/۴
بستگان درجه دوم	۸۸	۷/۶
بستگان درجه اول و دوم	۱۰	۰/۹
سرطان پستان در مرد	۵	۰/۵

در جدول ۵ توزیع فراوانی نیاز به مشاوره ژنتیک بر حسب معیارهای NCCN در بیماران مورد مطالعه آورده شده است. همانگونه که مشاهده می شود بیشترین فراوانی معیار جهت مشاوره ژنتیک در بیماران، سن کمتر از ۴۰ سال در زمان ابتلا به سرطان پستان می باشد. شایان ذکر است یکی از معیارهای مهم ضرورت انجام مشاوره ژنتیک در بیماران مبتلا به سرطان پستان، وجود موتاسیون ژن BRCA1 یا BRCA2 در خود فرد یا یکی از بستگان

جدول ۴- سابقه فامیلی سرطان های غیر از پستان در بستگان جمعیت مورد مطالعه

سابقه سرطان‌های غیر ازپستان	تعداد	درصد
سرطان پروستات	۱۷	۱/۵
سرطان کولون	۲۲	۱/۹
سرطان تخمدان	۷	۰/۶
سرطان رحم	۲۱	۱/۸
سایر سرطان ها	۱	۰/۱

جدول ۵- توزیع فراوانی نیاز به مشاوره ژنتیک بر حسب معیارهای NCCN در بیماران مبتلا به سرطان مورد مطالعه

	فراوانی	درصد
سن ابتلا به سرطان پستان زیر ۴۰ سال	۳۶۱	٪۳۲
سن تشخیص زیر ۵۰ سال به همراه سابقه خانوادگی سرطان پستان یا تخمدان*	۱۱۹	٪۱۰
سابقه خانوادگی ابتلا به سرطان پستان**	۱۷	٪۱/۵
ابتلای همزمان به سرطان تخمدان	-	-
سرطان پستان در جنس مرد	۵	٪۰/۵

*ابتلا خانوادگی به سرطان پستان شامل دو نفر فامیل با سرطان پستان یا یک نفر خواهر با سرطان پستان یا تخمدان
**سرطان پستان در هر سنی با بیش از دو خویشاوند مبتلا به سرطان پستان یا تخمدان

وی می باشد که در ایران هنوز امکان سنجش این معیار وجود ندارد.

بحث و نتیجه‌گیری

در مطالعه‌ای که توسط معاونت سلامت وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی انجام شده و نتایج آن در قالب گزارش کشوری ثبت موارد سرطان سال ۱۳۸۴ آمده است [۷]، بیشترین تعداد مبتلایان در گروه سنی ۴۹-۴۰ سال قرار داشتند که معادل ۱۵۶۷ نفر بوده‌اند و

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-11-15]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1388.2.1.5.8]

۲۵/۴٪ کل موارد سرطان پستان در آن سال را تشکیل می‌دهد [۸]. در مطالعه حاضر تعداد ۳۶۱ نفر یعنی ۳۲٪ افراد سن ابتلای مساوی یا کمتر از۴۰ سال را نشان می‌دهند. اگر آمار فوق را با آمار منتشر شده در سایر کشورها مقایسه کنیم، می‌بینیم که در آمریکا فقط ۱۰ تا ۱۵٪ کل جمعیت مبتلایان به سرطان پستان، سن کمتر یا مساوی ۴۹ سال داشته‌اند [۱] پس جمعیت با سن مساوی و کمتر از ۴۰ سال مبتلا به سرطان پستان در کشور ما (و در این مطالعه) نسبت به کشورهای غربی بیشتر است.

مطالعات انجام شده در کشور نشان می دهد افراد با سطح تحصیلات بالاتر، شاخص توده بدنی (BMI) کمتری دارند (میانگین ۴/۷± ۲۴/۸) در حالی که در زنان با سطح تحصیلات پایین تر این شاخص بالاتر است [۹ و ۱۰] (میانگین ۴/۳±۲۸/۴). در مورد جمعیت مورد مطالعه، ۷۶۰ نفر یعنی ۶۵/۷٪ مبتلایان به سرطان پستان BMI بالاتر از ۲۵ داشتند. این نکته نشان می دهد که BMI متوسط در مبتلایان به سرطان مراجعه کننده به این مرکز بالاتر از شاخص موجود در جامعه است در مطالعات انجام شده در سایر کشورها هم متوسط BMI در مبتلایان به سرطان پستان بالاتر از کل جامعه بوده است [۹]. اکثر محققین اپیدمیولوژی سرطان در دنیا عقیده دارند که به ازای تشخیص هر صد مورد سرطان پستان در خانم‌ها یک مورد در آقایان تشخیص داده می‌شود یعنی سرطان پستان در مردان ۱٪ کل جمعیت مبتلایان به سرطان پستان را شامل می گردد [۱۱]. در این مطالعه ۴ نفر از ۱۱۵۷ نفر جمعیت مورد مطالعه یعنی ۲/۸۹٪ از مبتلایان به سرطان پستان مرد بودند. بعضی از سرطان‌ها چه از نظر آماری و چه از نظر ژنتیک مشخصاً با سرطان پستان در ارتباط هستند. اگرچه همراهی این سرطان‌ها با سرطان پستان در یک خانواده خاص می‌تواند تصادفی هم باشد ولی در صورت وجود، حتماً نیازمند انجام مشاوره ژنتیک می‌باشد. در بین این سرطان‌ها سرطان تخمدان (ژن‌های BRCA1 و BRCA2) اهمیت زیادی دارد اما سرطان‌های کولون و پروستات و رحم هم بایستی مورد توجه باشند [۱۲]. هم در اکثر مطالعات غربی و هم داخل کشور به همراهی این سرطان ها در خانواده مبتلایان به سرطان پستان اشاره شده‌است [۲].

چنانکه در جدول شماره ۵ دیده می‌شود با توجه به معیارهای NCCN 2008، ۳۴٪ از مراجعین نیاز به مشاوره ژنتیک داشته اند. این شاخص در مطالعات دیگر بین۳۰٪ تا ۴۰٪ ذکر شده است [۵]. بنابراین به نظر می‌رسد که با توجه به تعداد زیاد مبتلایان به سرطان پستان در کشور، لازم است همه مراکز درمانی سرطان به یک بخش مشاوره ژنتیک مجهز شوند تا به این طریق بتوانند پاسخگوی نیاز تعداد زیاد بیماران مبتلا باشند.

منابع

7. Smith P, McGuffog L, Easton DF. Genome wide linkage search for breast cancer susceptibility genes. Genes Chromosomes Cancer 2006; 45: 646-55.

8. Iranian Annual of National Cancer Registration Report 2005- 2006. CDC & Prevention Noncommunicable Deputy Cancer Office.

9. Maddah M, Eshraghian MR. Relation of BMI and education; Euro J Clini Nutr 2003; 57: 819-23.

10. Winchester DJ. Male breast cancer. Seminars Surgical Oncology. 1996; 12: 364-9.

11. Jemal A, Siegal R. Cancer statistics, 2008 CA csncer J- Clinic 2008; 58: 71

12. Risch HA. Population BRCA1 @ BRCA2 mutation sequencing and cancer penetrance J Natl Cancer Inst 2006; 98: 1694.

References

1. Lynch HT, Watson P, Conway TA. Clinical/ genetic features in hereditary breast cancer. Breast cancer Res Treat 1990; 15: 63-71.

2. Colditz GA, Willett WC, Hunter DJ. Family history, age and risk of breast cancer. JAMA, 1993; 270: 338-43.

3. Slattery ML, Kerber RA. A comprehensive evaluation of family history and breast cancer risk; The Uta population data- base .JAMA 1993; 270: 1563-8.

4. William D. Foulkes. Inherited susceptibility of common cancer. N Engl Journal Med 2008; 359: 2143- 53.

5. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. Am J Hum Genet 2003; 72: 1117-30.

6. NCCN guidline 2009: 1, JNCCN- 2009 Feb.

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-11-15]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1388.2.1.5.8]