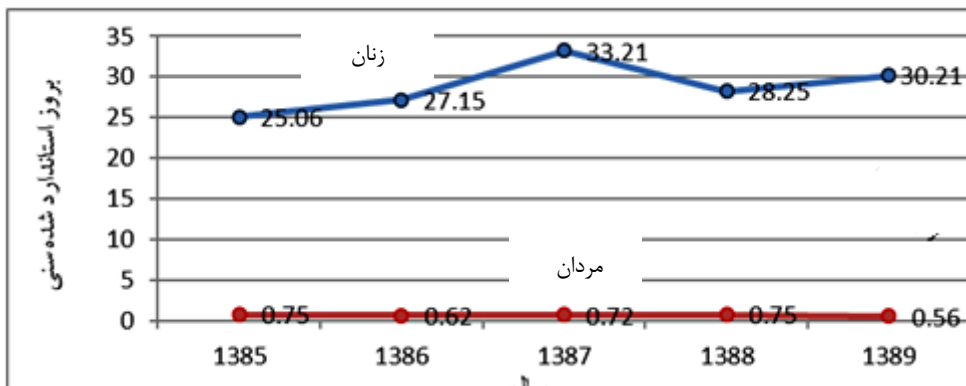


سرطان پستان

دکتر محمداسماعیل اکبری، دکتر مریم خیام زاده، دکتر گوهر محمدی

پستان، از اعضای بدن زنان و عاملی مهم برای استمرار حیات و ارتزاق شیرخواران است که به عنوان یکی از نشانه‌های زنانگی نیز به شمار می‌رود. توجه به این عضو حیاتی باید از بدو تولد آغاز و تا پایان عمر ادامه یابد. سرطان پستان، از شایع‌ترین و نگران‌کننده‌ترین مشکلات بهداشتی زنان در دنیا است که به علت درگیر نمودن زنان و تاثیر خانوادگی و اجتماعی آن از دیرباز مورد توجه مسئولان بهداشتی بوده است. از سویی این بیماری که شایع‌ترین سرطان زنان است، دوره پیش‌بالینی نسبتاً طولانی دارد که امکان تشخیص زودرس را فراهم می‌آورد (۱). طبق گزارش Globocan در سال ۲۰۱۲، سرطان پستان دومین سرطان شایع و شایع‌ترین سرطان زنان در دنیا بوده است. در همین سال، ۱/۶۷ میلیون مورد جدید تشخیص داده شد که این رقم، قریب به ۲۵ درصد از کل موارد سرطان زنان را شامل می‌شود (۲). سرطان پستان به عنوان پنجمین علت مرگ ناشی از سرطان در دنیا شناخته می‌شود (۵۲۲ هزار مورد مرگ) اما هنوز شایع‌ترین علت مرگ‌های ناشی از سرطان‌های زنان در کشورهای در حال توسعه و دومین علت مرگ پس از سرطان ریه در کشورهای توسعه‌یافته است و انتظار می‌رود بار بیماری این سرطان در آینده در کشورهای در حال توسعه افزایش یابد (۲-۴).



نمودار ۱ - روند بروز استاندارد شده سنی سرطان پستان در دو جنس در کشور از سال ۸۵-۸۹

(منبع: گزارش کشوری ثبت موارد سرطانی سال ۸۹)

مطابق گزارش ثبت سرطان کشور در سال ۱۳۸۹، سرطان پستان در زنان در رتبه اول قرار دارد و با میزان بروز استاندارد شده سنی، ۳۰/۲۱ درصد هزار زن، بالاتر از موارد گزارش شده سرطان پوست غیرملانومایی است. در این

سال، ۸۲۳۸ مورد جدید سرطان پستان ثبت شد که ۸۰۶۹ مورد آن در زنان و ۱۶۹ مورد (۲/۰۵ درصد) مربوط به مردان بود (۵). احتمال می‌رود تعداد موارد تشخیص داده شده به حدود ۱۰۰۰۰ نفر برسد. نمودار ۱ روند تغییرات بروز استاندارد شده سنی طی سالهای ۱۳۸۹-۱۳۸۴ را نمایش می‌دهد. بر اساس آمار Globocan ۲۰۱۲، میزان بروز استاندارد شده این بیماری در کشورهای کمتر توسعه یافته ۳۲/۶ و در کشورهای توسعه یافته ۴۳/۳ است (۲).

اپیدمیولوژی توصیفی

بروز و مرگ ناشی از این بیماری در چند دهه اخیر دستخوش تغییرات زیادی شده است. اختلافات زیادی از نظر میزان بروز و مرگ در اثر این بیماری در جمعیت‌های متفاوت وجود دارد. بررسی‌ها نشان داده اند عواملی مانند سن، جنس، نژاد و قومیت، زمان تشخیص، طبقه اجتماعی - اقتصادی، وضعیت تأهل و موقعیت جغرافیایی در این گوناگونی موثرند (۶، ۷). کشورهای توسعه‌یافته از دهه ۱۹۸۰ دچار افزایش بروز این بیماری شدند و روند افزایش شدید آن تا دهه ۱۹۹۰ ادامه یافت که اغلب آن را به انجام ماموگرافی غربالگری مرتبط می‌دانند (۸). اگرچه میزان بروز در کشورهای توسعه‌یافته همواره بیشتر از کشورهای در حال توسعه بوده، ولی این روند افزایش بروز را در کشورهای در حال توسعه نیز شاهد بوده‌ایم. افزایش بروز سرطان پستان در افرادی که به کشورهای توسعه‌یافته مهاجرت کرده‌اند، مؤید تأثیر شیوه زندگی در ایجاد این بیماری است (۳، ۹، ۱۰).

دوره نهفتگی

بین ۵ تا ۷ درصد از سرطانهای پستان ژنتیکی تلقی می‌شوند اما بقیه موارد ابتلا، فردی و غیرژنتیکی هستند. آنچه روی می‌دهد تغییراتی است که به علت عوامل خطر محیطی روی نظامهای گیرنده‌های ژنی، تغییر بیان آنها، تغییر پروتئین‌های تولیدی و تغییرات اپی‌ژنتیک حاصل می‌شود. گاهی شکست DNA که ناشی از این عوامل خطر است توسط ساختارهای دفاعی بدن ترمیم می‌شود اما زمانی این قدرت ترمیم وجود ندارد و با نابود شدن مرگ برنامه ریزی شده سلولی^۱، ازدیاد سلولی حاصل می‌شود. اگر چه این فرآیند در انسانهای مختلف زمان‌های متفاوتی به طول می‌انجامد، اما به طور کلی می‌توان گفت که از زمان تأثیر عوامل خطر تا بروز تغییرات بیان گیرنده های ژنی و اپی ژنتیک و تا توقف مرگ برنامه ریزی شده سلولی و ایجاد سلولهای سرطانی، زمانی بین ۱۰ تا ۲۰ سال به طول می‌انجامد. از زمانی که علم اپی‌ژنتیک به فرایندهای تولید سرطان و درمان آن وارد شد، نگاه متفاوتی به زمان ایجاد سرطان پیدا شده است. این عوامل خطر می‌توانند در نسلی منجر به تغییرات اپی ژنتیک شده و بیماری در نسلهای آینده بروز کند (۱۱).

سیر طبیعی

سیر طبیعی^۲ برای سرطان پستان به طور استاندارد متصور نیست و در هر انسانی می‌تواند نسبت به انسان دیگر متفاوت باشد، به عنوان مثال افرادی که تشدید ژنی پیدا کرده‌اند (BRCA1، BRCA2^۳) در طول عمر خود،

¹ Apoptosis

² Natural History

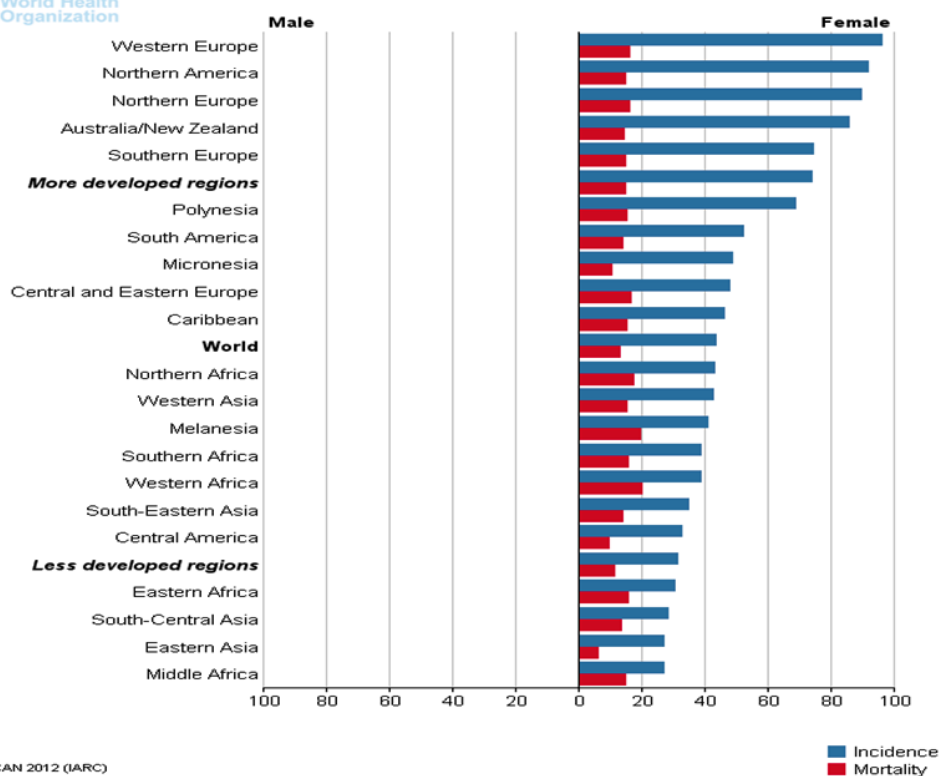
³ Breast cancer susceptibility gene

۵۰ درصد احتمال ابتلا به سرطان را دارند در حالیکه در کسانی که با تغییرات اپی ژنتیک و تاثیر عوامل محیطی گرفتار سرطان می شوند با توجه به نوع عامل خطر و زمان تماس با آن، وضعیت نظامهای ایمنی و عصبی، هورمونی، روانی- اجتماعی - معنوی^۱، این زمان متفاوت خواهد بود، لذا با شناختی که امروز از بیولوژی مولکولی سرطان پستان حاصل شده است سیر طبیعی بیماری و حتی نوع آن را باید از انسانی به انسان دیگر متفاوت تصور کنیم. به همین جهت اصطلاح بیماری شخصی و طب شخصی^۲، اصطلاح مناسبی برای این بیماری و بیماری های مشابه می باشد (۱۲).

International Agency for Research on Cancer



World Health Organization



GLOBOCAN 2012 (IARC)

■ Incidence
■ Mortality

نمودار ۲ - تخمین میزان بروز استاندارد شده سنی و میزان میرایی ناشی از سرطان پستان در مناطق مختلف

جهان در صد هزار نفر در سال ۲۰۱۲

¹ *Physicosociospirtual*

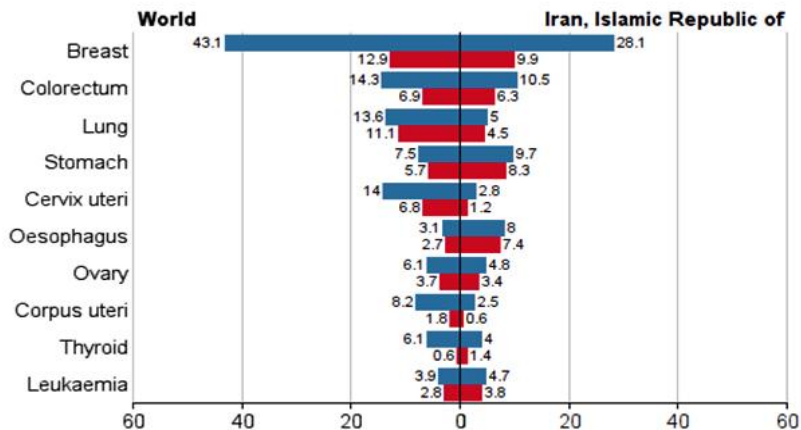
² *Personal Medicine*

انتشار جغرافیایی سرطان پستان در جهان

در سال ۲۰۱۲، شایع‌ترین سرطان، هم در کشورهای توسعه‌یافته و هم در کشورهای در حال توسعه سرطان پستان بوده است. در این گزارش میزان بروز سرطان پستان ۲۷ در صد هزار زن در آفریقا، خاورمیانه و آسیای شرقی تا ۹۶ در صد هزار زن در اروپای غربی متغیر بوده است (۲). بروز بالا (بیش از ۸۰ در صد هزار) در مناطق توسعه‌یافته جهان به جز ژاپن و بروز پایین آن (کمتر از ۴۰ در صد هزار) در اغلب مناطق در حال توسعه مشاهده شده است (نمودار ۲). دامنه تغییرات میزان مرگ و میر خیلی محدودتر است (تقریباً ۲۰-۶ در صد هزار نفر) که به علت بقا و بروز بیشتر سرطان پستان در مناطق توسعه‌یافته است (۴-۲). روند میزان بروز و مرگ ناشی از سرطان پستان در ۱۸۷ کشور طی سال‌های ۱۹۸۰ تا ۲۰۱۰، حاکی از آن است که در سطح جهانی، بروز این سرطان به میزان ۳/۱ درصد در سال و میزان مرگ‌ومیر با نسبت ۱/۸ درصد در سال رو به افزایش است (۱۳).

براساس نمودار ۳، شایع‌ترین سرطان در ایران و در جهان در سال ۲۰۱۲ در زنان، سرطان پستان بوده که همچنان جایگاه اول را در زنان جهان دارد.

International Agency for Research on Cancer

Female
ASR (W), all ages

GLOBOCAN 2012 (IARC) (7.11.2015)

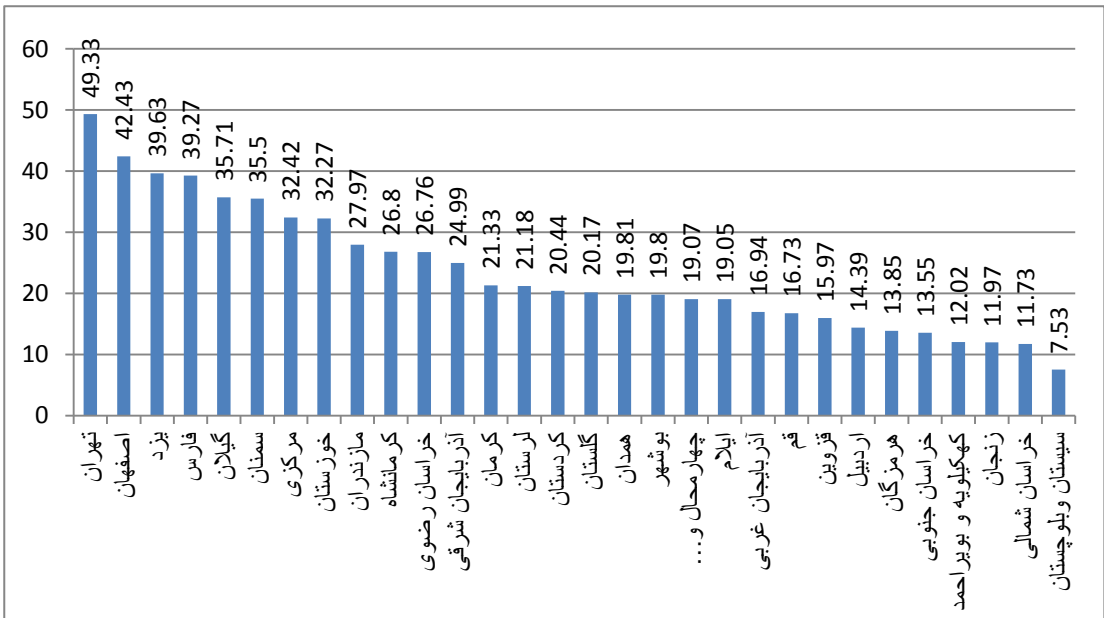
■ Incidence
■ Mortality

نمودار ۳ - مقایسه میزان بروز و مرگ و میر ناشی از سرطان پستان در ایران با جهان در سال

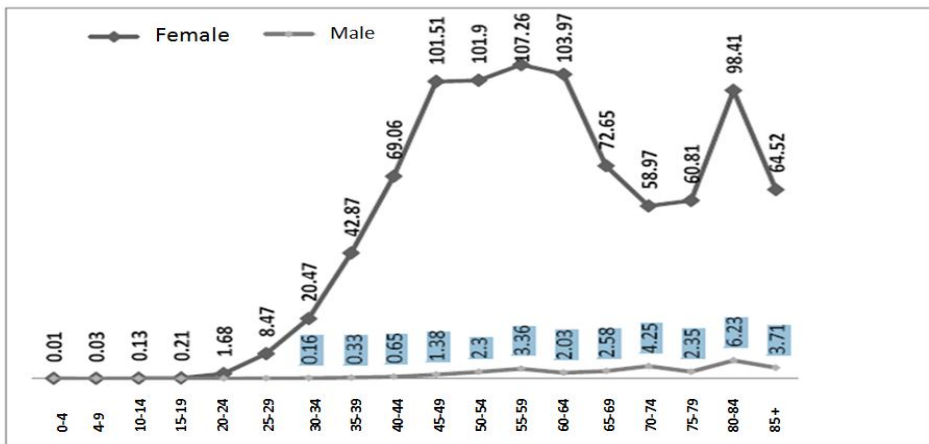
توزیع جغرافیایی سرطان پستان در ایران

سرطان پستان در سال ۱۳۸۹، با فراوانی نسبی ۲۳/۸ درصد از سرطان‌های زنان، شایع‌ترین سرطان این جنس است و ۱۰/۹ درصد کل سرطان‌ها در دو جنس را تشکیل می‌دهد. پراکندگی استانی آن در زنان تقریباً یکسان

است (نمودار ۴) و در تمامی استان‌ها بالاتر از سایر موارد سرطانی گزارش شده، قرار دارد به جز در استان اردبیل که پس از معده در جایگاه دوم قرار دارد. اوج سنی آن در زنان ایرانی ۵۴-۵۰ سال بود (نمودار ۵) (۵).



نمودار ۴ - میزان بروز استاندارد شده سنی سرطان پستان در سال ۱۳۸۹ در استانهای مختلف کشور (۵)



نمودار ۵ - میزان بروز سرطان پستان در زنان بر حسب گروههای سنی در ایران براساس تخمین Globacan

جداول یک تا سه به ترتیب فراوانی مراحل مختلف بالینی، انواع پاتولوژی و انواع بیومارکرها را در مطالعات مختلفی که در ایران بر روی بیماران مبتلا به سرطان پستان صورت گرفته‌اند، را نشان می‌دهد. در داده کاوی اطلاعات مرکز تحقیقات سرطان، فراوانی های IDC، ILC و DCIS به ترتیب ۸۷٪، ۸٪ و ۵٪ بود. مرحله بندی بالینی و وضعیت بیومارکرها در داده کاوی مرکز تحقیقات سرطان با واقعیت مطابقت بیشتری دارد و از روند طبیعی سرطان پستان در جهان تبعیت می‌کند.

جدول ۱- فراوانی مراحل مختلف بالینی سرطان پستان در برخی از مطالعات

IV	III	II	I	سال	نام پژوهشگر
۴	۳۰	۴۶	۲۰	۲۰۱۵	داده کاوی مرکز تحقیقات سرطان
۰	۲۷	۳۸	۳۵	۲۰۱۵	محققى وهمکاران(۱۴)
۳۲		۶۸		۲۰۱۵	عرب‌خردمند و همکاران (۱۵)
۶	۸۶	۷۷	۱۸	۲۰۱۴	کریمی و همکاران (۱۶)
۲۶/۶		۴۱/۷	۳۱/۷	۲۰۱۳	علومى وهمکاران(۱۷)
۱۸	۲۸	۳۶	۱۸	۲۰۰۸	اکبری وهمکاران(۱۸)
	۲۵	۵۷	۱۸	۲۰۰۷	موسوی وهمکاران(۱۹)

اعداد به درصد گزارش شده‌اند.

عوامل خطر ساز

در رابطه با عوامل خطر ساز سرطان پستان مطالعات متعددی انجام شده و مواردی چون سن بارداری بالاتر از ۳۰ سال، عدم شیردهی یا شیردهی کمتر از ۲۴ ماه، سن منارک کمتر از ۱۳ سال، سن یائسگی بالاتر از ۵۰، سابقه خانوادگی ابتلا به سرطان پستان به ویژه در اقوام درجه یک، ازدواج نکردن، مصرف قرص‌های پیشگیری از بارداری و سطح تحصیلات بالاتر به عنوان عوامل خطر ساز سرطان پستان مطرح شده‌اند (۲۱). در مطالعه اکبری و همکاران بالا بودن وزن، شیردهی کمتر از ۱۸ ماه یا عدم شیردهی، نازایی و یا عدم ازدواج از عوامل خطر ساز سرطان پستان بوده‌اند (۲۲).

سن و جنس ابتلا

متوسط سن ابتلا به سرطان پستان در مطالعات مختلف بین ۴۹/۸-۴۳/۳ سال گزارش شده است (۱۳، ۱۵، ۲۲، ۲۰، ۱۶-۲۹). به این ترتیب میانگین سنی مبتلایان به نسبت سن ابتلا در دنیا یک دهه کمتر است. از نظر شیوع جنسی میزان ابتلای زنان به سرطان پستان ۹۷/۲ درصد و میزان ابتلای مردان ۲/۸ درصد گزارش شده است، میزان ابتلای مردان در ایران بیش از دو برابر مردان در دنیا است (۲۰). اگرچه در داده کاوی مرکز تحقیقات سرطان حدود یک درصد را نشان می‌دهد. عوامل مربوط به بیمار مانند چاقی، سیگار کشیدن و سن ممکن است

پیامد بیماری را تغییر دهند (۲۱). ارزش پیش آگهی سن بیمار در زمان تشخیص بحث انگیز است زیرا در سراسر جهان تعریف یکسانی در مورد جوان بودن وجود ندارد. در مقالات منتشر شده سن جوانی، از ۳۰ تا ۴۵ سال به صورت متغیر، تعریف شده است. اکثر گزارشات در مورد خطر سرطان پستان در سن جوانی از کشورهای غربی با نسبت های کمی از بیماران جوان است. بعضی مطالعات نشان دادند که سنین جوانی تاثیر منفی بر سرطان پستان دارد که به نظر می رسد به دلیل ویژگیهای نامطلوب وابسته به تومور که توسط زنان جوان نشان داده شده، باشد. در کشورهای در حال توسعه به دلیل کوتاه تر بودن امید به زندگی، زنان جوان مبتلا به سرطان پستان تعداد زیادی از مبتلایان به این بیماری را شامل می شوند و با توجه به تعریف های متفاوتی که از سن میشود ۱۰ تا ۳۰ درصد کل مبتلایان به سرطان پستان را تشکیل می دهند (۳۰). علیرغم فراوانی زیاد سرطان پستان در جوانان، مطالعات کمی روی تاثیر پیش آگهی سنین جوانی بر سرطان پستان در این کشورها انجام شده است. در ایران میانگین سن تشخیص سرطان پستان تقریباً ۱۰ سال کمتر از کشورهای غربی است (۲۹، ۳۱، ۳۲). در مطالعه داده کاوی که در مرکز تحقیقات سرطان بر روی ۳۰۰۰ بیمار مبتلا به سرطان پستان انجام گرفت، بیشترین تعداد بیماران در گروه سنی ۴۰ تا ۴۵ سال (۱۸/۶٪) و پس از آن در گروه های سنی ۳۵ تا ۴۰ سال (۱۵/۷٪) و ۴۵ تا ۵۰ سال (۱۵/۷٪) بود. در این تحلیل، ۹/۵ درصد مبتلایان زیر ۳۰ سال و ۲۰/۱ درصد، کمتر از ۴۰ سال سن داشتند که با سن سرطان در کشورهای غربی تفاوت فاحش دارد.

جدول ۲- انواع پاتولوژی سرطان پستان در تحلیل داده های کشوری (۲۰)

مرد	زن	پاتولوژی
۲/۷	۳/۲	درجا (DCIS) ^۱
۰/۳	۰/۹	پاژه
۹۰/۸	۸۹/۶	کارسینوم مهاجم مجاری شیری (IDC) ^۲
۲/۴	۵/۱	کارسینوم اینترالبولار (ILD)
۰	۰/۲۵	مختلط
۳/۷	۰/۹	سایر

اعداد به درصد گزارش شده اند.

^۱ Ductal Carcinoma in Situ

^۲ Invasive Ductal Carcinoma

جدول ۳- انواع بیومارکرها در سرطان پستان در مطالعات مختلف

نام پژوهشگر	سال	گیرنده مثبت استروژنی (ER) ^۱	گیرنده مثبت پروژسترونی (PR) ^۲	گیرنده مثبت عامل رشد اپیدرمی انسانی-۲ (HER-2) ^۳
داده کاوی مرکز تحقیقات سرطان	۲۰۱۵	۷۰	۶۶	۷۶
کریمی ^{۱۴}	۲۰۱۴	۱۶	۶۵	۴۸
عرب خردمند ^{۱۵}	۲۰۱۳	۴۰	۵۵	۴۲

اعداد به درصد گزارش شده‌اند.

تأثیر سایر عوامل مساعدکننده

سابقه خانوادگی و سبک زندگی

در داده کاوی مرکز تحقیقات سرطان، ۷۵٪ از مبتلایان به سرطان پستان سابقه خانوادگی نداشتند و در ۲۵٪ باقیمانده، سابقه ابتلا به این بیماری در بستگان درجه اول ۱۴٪ و در بستگان درجه دوم ۱۱٪ بود. در بررسی سبک زندگی، ۱۶٪ از مبتلایان سابقه مصرف سیگار و قلیان و ۵۷٪ مصرف غذای چرب را ذکر نمودند. لازم به ذکر است بر اساس مطالعه مرکز مبارزه با بیماری‌های غیر واگیر در سال ۱۳۹۲ که در وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی انجام گرفت، میزان استعمال دخانیات در زنان ایرانی بالای ۱۵ سال ۴ درصد بوده است (۳۳).

مصرف هورمون

مصرف هورمون‌های جنسی (استروژن و پروژسترون) در تحقیقات مختلف اثرات گوناگونی نشان داده است. به عنوان مثال مصرف هورمون زنانه (استروژن و پروژسترون) در درازمدت به عنوان درمان جایگزین در یائسگی (HRT^۴) و به ویژه مصرف این هورمون‌ها برای ایجاد باروری، آن هم بیش از حد استاندارد و مصرف آنها به عنوان یک داروی زیبایی در نگهداری ساختمان پوست، از عوامل خطر برای بروز سرطان پستان است (۱). در داده کاوی مرکز تحقیقات سرطان، ۲۹٪ از بیماران سابقه مصرف هورمون را ذکر نمودند.

استفاده از قرص‌های ضد بارداری

در برخی مطالعات، استفاده از قرص‌های ضد بارداری بر سرطان پستان تأثیر نداشته (۲۲، ۳۴) و در برخی دیگر به وضوح باعث افزایش خطر سرطان شده است (۳۵، ۳۶). مصرف داروی پیشگیری از بارداری به میزان کم (کمتر از

^۱ Estrogen Receptor

^۲ Progesterone Receptor

^۳ Human Epidermal Growth Factor Receptor 2

^۴ Hormone Replacement Therapy

۵ سال) اثری در بروز سرطان پستان نداشته، اما مصرف طولانی مدت این داروها (پس از ۱۰ سال) به عنوان یک عامل خطر معرفی شده است. با این حال خطر ابتلا به سرطان پستان در زنانی که مصرف قرص های ضدبارداری را به مدت ده سال یا بیشتر ترک نموده اند با زنانی که هرگز از قرص های ضدبارداری استفاده نکرده اند برابر است (۱). در مطالعه داده کاوی مرکز تحقیقات سرطان، استفاده از قرص های ضد بارداری اثر معنی داری در بروز سرطان نداشت.

هورمون های باروری

این هورمون ها به دلیل تاثیر بر رشد سلولها و آسیب DNA، خطر ابتلا به سرطان پستان را افزایش می دهند. قاعدگی زودهنگام (زودتر از ۱۲ سالگی) و یائسگی دیر هنگام (بعد از ۵۰ سالگی) به دلیل تاثیر هورمون های باروری بر بدن نیز از عوامل خطر ابتلا به سرطان پستان هستند ولی بارداری به موقع (سن کمتر از ۳۰ سالگی) و زیاد بودن تعداد بارداری ها، خطر ابتلا به سرطان پستان را در طولانی مدت کاهش می دهد. یک افزایش گذرا در خطر سرطان پستان به دنبال بارداری کامل (ترم) وجود دارد به ویژه در زنانی که اولین بارداری آنها در سنین بالا اتفاق می افتد (۲۱).

استفاده از هورمون های جنسی پس از یائسگی

این هورمون ها که گاهی اوقات به عنوان درمان جایگزینی هورمونی یا HRT نامیده می شوند، خطر سرطان پستان را در طولانی مدت افزایش می دهند. با این حال به نظر می رسد که ۵ سال بعد از قطع مصرف هورمون، خطر سرطان کاهش یابد. استروژن به تنهایی می تواند برای زنان بدون رحم تجویز شود و این درمان با افزایش خطر سرطان پستان همراه نیست (۲۱).

عوامل بالینی

تراکم (دانسیته) بالای بافت پستان (شاخص ماموگرافی از نظر مقدار بافت غده ای نسبت به بافت چربی در پستان)، یک عامل خطر مستقل برای ایجاد سرطان پستان است. در مطالعات مختلف نشان داده شده که در زنان با بالاترین دانسیته پستان، خطر بروز سرطان پستان ۴ تا ۶ برابر بیشتر از آنهایی بود که کمترین دانسیته را داشتند (۱).

استرس و بیماری های روانی

بیماری های روانی در زنان ایرانی بالاترین بار ناتوانی را دارند (۳۷) و منجر به تغییر بیان ژنی حداقل در دو گروه ژنی سروتونین و دوپامین می شود (۳۸). وقایع بد زندگی مثل طلاق، مرگ فرزند و همسر، آتش سوزی، ورشکستگی و تغییر در جایگاه اجتماعی به ویژه در مادران مسن همراه با افسردگی و اضطراب مزمن، شایع ترین عوامل خطر روانی در بروز سرطان ها از جمله سرطان پستان است (۱). در مطالعه ای که در مرکز تحقیقات سرطان انجام شده، عدم پشتیبانی همسر مهمترین عامل در بروز و شدت بروز است.

بقا

عوامل مربوط به بیمار مانند چاقی، سیگار کشیدن و سن ممکن است پیامد بیماری را تغییر دهند (۲۱). ارزش پیش آگهی سن بیمار در زمان تشخیص بیماری به دلیل یکسان نبودن تعریف سن جوانی بحث انگیز است (۳۰، ۳۹). علیرغم زیاد بودن سرطان پستان در سن جوانی، مطالعات کمی روی تاثیر پیش آگهی سن جوانی بر سرطان پستان در این کشورها انجام شده است. در ایران میانگین سن تشخیص سرطان پستان تقریباً ۱۰ سال کمتر از کشورهای غربی است (۲۹، ۳۱، ۳۲). در مطالعه ملی بقا مبتلایان به سرطان پستان که با استفاده از داده‌های کشوری ثبت سرطان سال‌های ۸۰ تا ۸۵ صورت گرفت، تعداد ۶۱۴۷ بیمار قابل دسترسی بودند. میزان بقای ۵ ساله در این بیماران ۷۱٪ محاسبه شد. از میان بیماران پیگیری شده ۲/۸٪ مرد بودند و میانگین سنی مبتلایان $49/84 \pm 12/36$ و میان سنی ۴۸ سال بود. شایع‌ترین نوع پاتولوژی کارسینوم مهاجم مجاری شیری (IDC) بود. بقای ۵ ساله برای آقایان ۶۰٪ و بانوان ۷۲٪ محاسبه شد. بهترین میزان بقا متعلق به گروه سنی ۴۱ تا ۵۰ سال بود (۲۰).

اندازه تومور، نوع پاتولوژی، سن کمتر یا بیشتر از ۵۰ سال، نوع عمل جراحی (حفظ پستان یا ماستکتومی)، گیرنده‌های پروژسترونی، وضعیت پرتو و انکوژن HER2 و نوع پروتکل شیمی درمانی، هر کدام به تنهایی روی طول عمر تأثیری نداشته و با درمان‌های کمکی بعد از عمل جراحی، طول عمر مناسبی برای بیشتر بیماران بدست می‌آید (۴۰-۴۲). طبق گزارش سازمان جهانی بهداشت در مورد منطقه مدیترانه شرقی، میزان بقای ۵ ساله سرطان پستان در مراحل بالینی صفر تا چهار به ترتیب ۹۲، ۸۷، ۷۵، ۴۶ و ۱۳ درصد برآورد شده است (۸).

عود بیماری

یکی از مسائلی که بیماران مبتلا به سرطان پستان در دوره زندگی پس از تشخیص با آن مواجهه هستند، عود بیماری است. بیشترین احتمال عود در ۲ سال اول پس از تشخیص است که با درمان‌های متداول (جراحی، شیمی درمانی، رادیوتراپی و مصرف هورمون) می‌توان آن را کاهش داد یا به تعویق انداخت. بیمارانی که در زمان تشخیص در مرحله بالاتری قرار دارند احتمال عود در آنها بیشتر بوده و زودتر روی می‌دهد. هنوز اتفاق نظر قطعی در مورد استفاده از تومورمارکرها برای پیش‌بینی عود بیماری وجود ندارد (۴۳). تومور مارکرها، پروتئین‌های برگرفته از بافت سرطانی هستند که در نمونه بافتی یا سرم بیمار قابل اندازه‌گیری می‌باشند. بدون شناخت درست از نمای پاتولوژی و بیومارکرها نمی‌توان مدیریت درستی بر سرطان پستان در ایران اعمال کرد. از نظر گیرنده‌ها، بیومارکرها گیرنده استروژنی (ER)، گیرنده پروژسترونی (PR)، P53 و انکوژن HER2¹ مهم هستند ولی فقط گیرنده ER با افزایش سن مرتبط است و در چند مطالعه با افزایش سن، میزان مثبت بودن گیرنده ER بالاتر می‌رود که منجر به پیش‌آگهی بهتر بیماری در سنین بالا می‌شود (۳۵ و ۳۶). بروز متاستاز با P53 ارتباط دارد ولی با گیرنده‌های استروئیدی رابطه معنی‌داری ندارد (۴۴). در مطالعه‌ای، تومور مارکر CA15-3² عامل مستقل در عود سرطان

¹ human epidermal growth factor receptor 2

² Cancer Antigen 15-3

پستان معرفی شد (۴۳). در داده کاوی مرکز تحقیقات سرطان روی ۳۰۰۰ بیمار عواملی مانند سن ابتلا، تحصیلات، تعداد بارداری، تعداد زایمان، سابقه شیردهی، مصرف غذای چرب، نوع جراحی، اندازه تومور، تعداد غدد لنفاوی درگیر، مرحله بالینی، نوع و درجه پاتولوژی، درگیری زیر بغل و همچنین سابقه هورمون درمانی با عود رابطه معنی دار داشتند. در مطالعه‌ای در مورد بررسی علل عود، دو عامل یعنی فقدان گیرنده استروئیدی و درگیری لنفو واسکولر با میزان عود ارتباط معنی داری داشت. اندازه تومور و تعداد غدد لنفاوی درگیر در میزان عود موثر نبودند (۴۵). در مطالعه دیگری بر روی ۲۵۸ بیمار مبتلا به سرطان پستان که در سال های ۲۰۱۰-۲۰۰۲ تحت درمان حفاظتی قرار گرفته بودند، بین بیماران با غدد لنفاوی مثبت با آنهایی که منفی بودند از نظر آماری تفاوت معنی دار وجود نداشت و میزان عود موضعی بعد از جراحی ۹٪ بود (۴۶). در برخی مطالعات، میزان عود موضعی بعد از عمل جراحی با حفظ پستان، از ۶ تا ۴۳ درصد متغیر بود که با رادیو تراپی حدود ۷۰٪ کاهش داشت (۴۷). عود موضعی یک عامل پیشگویی کننده برای متاستازهای سیستمیک است (۴۸،۴۹). تلاشهای زیادی برای تشخیص فاکتورهای پیش‌بینی کننده عود انجام شده است. افزایش اندازه تومور، درگیری غدد لنفاوی زیربغل، تومورهای موضعی متعدد، تومورهای با حاشیه مثبت، داشتن تاریخچه فامیلی سرطان پستان و جهش های BRAC1، BRAC2 به عنوان عوامل پیشگویی کننده عود بعد از جراحی سرطان پستان پیشنهاد شده‌اند (۵۰).

نوع سرطان و درجه پاتولوژیک آن، حضور آمبولی تومور، تهاجم اندولنفاتیک، گیرنده های استروژن منفی، افزایش بیان ژن HER2 (۵۱) و مثبت شدن P53 (۵۱) متغیرهایی هستند که با خطر ابتلا به عود موضعی همراه هستند. داده های بالینی نشان دادند که افزایش بیان ژن HER2 باعث افزایش مقاومت سلولی به رادیاسیون و در نتیجه باعث افزایش میزان عود بعد از درمان جراحی حفظ پستان می‌شود (۵۲).

در مطالعه‌ای نشان داده شده است که در بیماران با درمان جراحی حفظ پستان و LVI^۱ تومور مثبت، میزان عود بعد از جراحی بیشتر است اما عوامل دموگرافیک، بالینی و پاتولوژی و مارکرهای بیولوژیک (گیرنده پروژسترون، HER2 و P53) هیچ اثری بر روی عود نداشته و توصیه شده که در ارزیابی این بیماران، گیرنده استروژن و LVI به عنوان عامل پیش آگهی در بیماران درمان شده با درمان جراحی با حفظ پستان در نظر گرفته شوند (۴۶). در مطالعه داده کاوی مرکز تحقیقات سرطان، بیومارکرهای ER، PR و HER2 با عود بیماری رابطه معنی دار داشتند ولی P53 با عود بیماری رابطه معنی داری نداشت.

مشکلات خلقی بیماران مبتلا به سرطان

سرطان پستان باعث ترس، ناامیدی و آسیب های روانی می‌شود و روی جنبه‌های مختلف زندگی فرد مانند وضعیت جسمی، معنوی و عاطفی تاثیر می‌گذارد (۵۳). از آنجایی که وضع ظاهری اکثر بیماران تغییر می‌کند (ریزش مو، از دست دادن یک عضو) (۵۴) تاثیرات روانی زیادی ایجاد می‌شود (۵۵). وقتی نمای ظاهری پستان در نتیجه درمان تغییر می‌کند آنهایی که به نمای ظاهری بیشتر اهمیت می‌دهند، کمتر با وضعیت جدید سازگاری پیدا می‌کنند. تصویر بدنی با گذشت زمان بهتر می‌شود. معمولا اضطراب در مورد بیماری و تاثیر آن که بر ظاهر فرد می‌گذارد در

¹ Lymphovascular invasion

دوره شروع درمان بالاست، اما این بیماران با گذشت زمان نسبت به وضعیت خود سازگارتر شده و اضطراب و نگرانی‌های آن‌ها کمتر می‌شود (۵۶). بیمارانی که احساسات بهتری درباره بدنشان دارند، باورهای قویتری در توانایی مقابله با بیماری و درمان آن دارند (۵۷).

در مطالعه‌ای که در رابطه با تصویر بدنی و عزت نفس روی بیماران مبتلا به سرطان پستان که توسط دو روش جراحی حفظ پستان و ماستکتومی صورت گرفت مشخص شد نوع عمل جراحی انجام شده تأثیری بر روی این دو خصوصیت (تصویر بدنی و عزت نفس) ندارد (۵۶). عزت نفس نیز می‌تواند مانع استرس بیمار شود، در برخی مطالعات گفته شده که عزت نفس بالا با پائین بودن افسردگی و بالا بودن بهزیستی رابطه دارد (۵۸). معنویت یک عامل مهم است که بطور فزاینده‌ای در بین روانشناسان و متخصصان سلامت مورد توجه قرار گرفته است (۵۳). مطالعات متعدد نشان داده اند که بین معنویت‌درمانی و امید و شادی و رضایت از زندگی ارتباط وجود دارد (۵۹،۶۰). ترغیب به جستجوی معنویت، می‌تواند به عنوان منبعی مؤثر برای مقابله با پاسخ‌های جسمانی-روانی به سرطان عمل کند (۶۱). شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد مداخلات معنوی می‌توانند در پیگیری و بهبود طیفی از بیماری‌های جسمانی مختلف و کنار آمدن با درد مزمن، بیماری و مرگ، کمک‌کننده باشند (۶۲). در ایران و شاید سایر کشورهای مذهبی، مداخلات معنوی یک راهبرد مؤثر برای افزایش کیفیت زندگی بوده و حمایت‌های اجتماعی به زنان مبتلا به سرطان پستان کمک می‌کند که تجربیات مناسبی برای درک و تحمل این بیماری بدست آورند (۶۳). در مطالعه دیگری بعضی از عوامل مؤثر بر کیفیت زندگی زنان مبتلا به سرطان پستان ۶ عامل رضایت از زندگی، خوش‌بینی، امیدواری، حمایت‌های اجتماعی، اعتماد به نفس و معنویت بررسی شد و در نهایت مشخص شد این عوامل می‌توانند ۱۷٪ کیفیت زندگی را افزایش دهند (۶۴).

در پژوهشی در مرکز تحقیقات سرطان نشان داده شد که تغییر بیان ژن گیرنده‌های دوپامینی ممکن است یک رویکرد جدید درمانی برای سرطان پستان باشد. همچنین در مطالعه دیگری که برای بررسی بیان ژن گیرنده دوپامین در بیماران مبتلا به سرطان پستان صورت گرفت مشخص شد که بیان ژن‌های DRD2^۱ و DRD4^۱ به عنوان عوامل مرتبط با استرس، در بیماران مبتلا به سرطان پستان افزایش می‌یابند (۶۵).

کیفیت زندگی

در دهه‌های اخیر، کیفیت زندگی به عنوان پیامدی در درمان بیماران مبتلا به سرطان مورد توجه متخصصان بالینی و محققین علوم بهداشتی بوده است. عموماً پیامدهای درمان در سرطان با عوامل بالینی نظیر پاسخ به درمان، بقا و بقای عاری از بیماری مورد ارزیابی قرار می‌گیرد (۶۶، ۶۷). مطالعات نشان داده اند که انجام درمان کمکی به عنوان درمان اولیه و پائین بودن سطح کیفیت زندگی بر میزان بقا ۵ ساله، ارزش پیشگویی‌کننده دارد. بنابراین، به‌منظور بهبود بقا بیماران مبتلا به سرطان پستان، علاوه بر بکارگیری دستورالعمل‌های درمانی معتبر، ارتقا کیفیت زندگی بیماران باید مورد توجه قرار گیرد (۶۸).

^۱ Dopamine Receptor D

پیشگیری و کنترل

پیشگیری سطح اول

پیشگیری اولیه در سرطان‌ها بسیار متفاوت است ولی اگر اقدامات پیشگیرانه برای کم کردن و حذف عوامل خطر (به عنوان مثال عوامل خطر اصلی شامل استعمال دخانیات، پیشگیری از افزایش وزن، افزایش فعالیت‌های بدنی و عدم مصرف الکل) صورت گیرد، در سال‌های طولانی آینده، امکان مهار سرطان‌ها از جمله سرطان پستان وجود دارد. البته در سرطان پستان، بحث دارویی نیز مطرح است، به نحوی که آسپرین، تاموکسیفن، متفورمین و ویتامین D را در پیشگیری اولیه و مدیریت سرطان پستان موثر می‌دانند. امروزه عوامل معنوی نیز با شدت و حدت بیشتری در پیشگیری‌های اولیه، ثانویه و ثالثیه سرطان پستان دخالت داده می‌شوند.

درمان‌های دارویی پیشگیری‌کننده^۱

پس از کشف داروی شیمیایی ضد استروژن (تاموکسیفن) که توانست جایگاه خوبی در درمان گروه زیادی از مبتلایان به سرطان پستان پیدا کند، زمزمه استفاده از این دارو برای پیشگیری از بروز بیماری در افراد سالم و به‌ویژه در افراد در معرض خطر مانند کسانی که سابقه فامیلی مثبت دارند، آغاز شد و رونق زیادی گرفت. اگرچه امروزه به عنوان یک روش استاندارد پیشگیری مورد قبول و استفاده جهانی نیست، اما به صورت‌های مختلف از این روش استفاده می‌شود و نباید از نظر دور نگهداشته شود. در مطالعه‌ای که در یک جامعه اروپایی انجام شد، تاموکسیفن حدود ۱۳ درصد احتمال بروز سرطان پستان را در جامعه مصرف‌کننده کاهش داده است (۱، ۶۹).

آسپرین با حمله به کارسینوژن‌های پستان از جمله $TGF-\beta$ دارای خاصیت درمانی و یا پیشگیری‌کننده از سرطان پستان می‌باشد (۷۰). استفاده از آسپرین موجب کاهش بروز سرطان پستان می‌شود (۷۱). تجویز آسپرین پس از تشخیص سرطان پستان، می‌تواند باعث کاهش مرگ مربوط به بیماری مذکور و یا سایر علل مرگ شود (۷۲). همچنین زنان با وزن بالاتر بیش از خانم‌ها با وزن طبیعی از مصرف آسپرین بهره می‌برند (۷۳).

مت‌فورمین که داروی قدیمی کنترل قند خون می‌باشد، امروزه از داروهای پیشگیری‌کننده سرطان پستان به ویژه در بیماران مبتلا به دیابت است. رابطه این دارو با هورمون رشد شبه انسولینی^۳ که از عوامل پرولیفراتیو است، جایگاه معتبر علمی به این دارو بخشیده است. در مطالعاتی که بر روی مصرف متفورمین در بیماران مبتلا به سرطان پستان صورت گرفت، نشان داده شد که این دارو می‌تواند باعث افزایش بقای بیماران دیابتی مبتلا به سرطان پستان شود (۷۴).

استاتین‌ها که داروهای پرمصرفی در کنترل چربی خون و سندرم های متابولیک هستند هم از عوامل پیشگیری‌کننده محسوب می‌شوند که هنوز نیاز به تحقیق‌های بیشتر برای اثبات این مدعی می‌باشد.

^۱ Chemoprevention

^۲ Transforming Growth Factor Beta

^۳ Insulin Like Growth Hormone

به تازگی مطالعاتی منتشر شده‌اند که مصرف ویتامین D را در پیشگیری از تغییرات بدخیمی و یا پیشرفت انواع مختلف سرطان مانند سرطانهای پستان، پروستات، کولورکتال و همچنین برخی بدخیمی‌های خونی موثر دانسته‌اند. این یافته‌ها، احتمال فایده بالینی در استفاده از این ویتامین به عنوان ضدسرطان و پیشگیری کننده را مطرح می‌سازد (۷۵). همچنین در مطالعه دیگری ذکر شده که ویتامین D با میزان جذب بیش از ۵ میکروگرم در روز به عنوان یک عامل محافظت‌کننده در مقابل سرطان پستان در زنان با وزن طبیعی که در سنین پیش از یائسگی قرار دارند، محسوب می‌شود (۷۶).

وجود سابقه فامیلی و جهش‌های ژنی اختصاصی

در افرادی که سابقه فامیلی مثبت سرطان پستان به ویژه در بستگان درجه یک مثل پدر، مادر، برادر، خواهر و فرزند دارند، احتمال بروز سرطان پستان تا ۲/۵ برابر بیشتر می‌شود. در این مورد به طور عمومی اقدام خاص پیشگیری وجود ندارد و تنها باید با برنامه‌ریزی عملی به تشخیص زودرس سرطان رسید. سرطان پستان همانند بقیه سرطان‌ها، ژنتیکی نیست و در گروه بیماری‌های ارثی قرار نمی‌گیرد ولی بعضی از کشورها در افرادی که بیش از ۲ یا ۳ نفر از اعضای بستگان درجه یک، یا دو نفر درجه یک با یک تا ۲ نفر درجه ۲، یا یک مرد از بستگان درجه یک مبتلا به سرطان پستان هستند، احتمال جهش ژنی برای BRCA1 و BRCA2 وجود دارد و مشاوره ژنتیکی و در صورت لزوم، انجام این آزمایش برای بستگان درجه ۱ توصیه می‌شود. در صورت مثبت بودن این آزمایش، سه توصیه برای افراد سالم با ژن جهش‌یافته ارائه می‌شود.

الف - مراقبت کلینیکی بیشتر برای کشف زودرس سرطان

ب - درمان دارویی پیشگیری‌کننده در موارد خاص

ج - برداشتن پستان برای پیشگیری از بروز سرطان پستان. حذف پستان که معمولاً با روش‌های جراحی زیروپستی و بازسازی فوری پستان با استفاده از پروتز انجام می‌شود، موثرترین روش پیشگیری از بروز سرطان پستان در این گروه خاص است که گاهی ۹۵ تا ۹۷ درصد اثربخشی دارد. بدیهی است انجام آزمایش‌های ژنتیکی در گروه‌های خاص و متعاقب آن، انجام چنین درمان‌هایی مستلزم صرف هزینه و آگاهی‌بخشی‌های اختصاصی است که باید مورد توجه قرار گیرد (۱).

پیشگیری سطح دوم

درمان سرطان پستان برحسب سن بیمار، نوع پاتولوژی، مرحله بالینی و شاخص‌های بیولوژیک کاملاً متفاوت است ولی معمولاً در موارد زیر خلاصه می‌شود:

جراحی به عنوان موثرترین درمان و درمان‌های جانبی شامل شیمی‌درمانی، رادیوتراپی و هورمون‌درمانی می‌باشند. با توجه به توفیق مداخلات معنوی در مدیریت سرطان پستان از ابتدا تا انتها، این موضوع هم جایگاه ویژه‌ای پیدا کرده است. در آماری که آژانس بین‌المللی تحقیقات سرطان وابسته به انجمن سرطان آمریکا منتشر کرده است به طور کلی و یا به طور مصداقی در درمان سرطان پستان، جراحی را ۴۹ درصد، رادیوتراپی ۴۰ درصد و شیمی‌درمانی

را ۱۱ درصد موثر اعلام کرده است. اخیراً با بروز علم اپی ژنتیک و کشف مسائل مربوط به فاکتورهای ناشی از هایپوکسی نسجی^۱ (HIF) یک و دو، آلفا و بتا، موضوع این درمانهای کلاسیک امروز تا حدی زیر سوال رفته است. بحث مداخلات اپی ژنتیک بیش از پیش مورد توجه واقع شده است (۱۱). برای تعیین شدت بیماری و نحوه درمان بیماران مبتلا به سرطان پستان عوامل متعددی مانند اندازه تومور، درگیری غدد لنفاوی و نوع آسیب شناسی مورد ارزیابی قرار می گیرند. خطر عمده در درمان سرطان پستان، بروز متاستاز و عود مجدد است بنابراین تشخیص زود هنگام بیماری، احتمال موفقیت درمان را افزایش می دهد (۷۷). بیمارانی که تومورهای با گیرنده های مثبت استروژن و پروژسترون دارند به درمان با داروهای آنتی استروژن مانند تاموکسیفن پاسخ بهتری خواهند داد. جراحی پستان و زیربغل در طول دهه های گذشته دستخوش تغییرات وسیعی شده است. امروز در ایران حدود ۶۰ درصد از بیماران امکان جراحی با روش حفظ پستان را دارند که در این موارد رادیوتراپی از اجزا اصلی درمان محسوب می شود. مصرف داروهای شیمی درمانی در ایران با استانداردهای جهانی همخوانی ندارد و دارو گاهی بیش از حد لزوم و بدون در نظر رفتن هزینه- اثربخشی استفاده می شود (۱). درمان سرطان پستان علاوه بر مهارتهای بالینی گروه معالج، نیازمند حمایت های آزمایشگاهی و تصویربرداری است که لازم است با عنایت بیشتری از سوی مدیران حوزه سلامت، مراقبت و ارزیابی شود.

پیشگیری سطح سوم

پیشگیری ثالثیه سرطان پستان مانند سایر سرطان ها نیاز به درمان های حمایتی و تسکینی دارد، به خصوص افرادی که عمل جراحی برداشتن کامل سینه (توتال ماستکتومی) را انجام می دهند علاوه بر اقدامات بازسازی پستان نیاز به اقداماتی از قبیل بازتوانی روانی دارند البته باید فاکتورهای اجتماعی هم در نظر گرفته شوند.

سایر اقدامات کنترلی

طب مکمل

استفاده از طب مکمل و جایگزین بطور فزاینده ای در بیماران سرطانی به خصوص بیماران مبتلا به سرطان پستان رواج یافته است (۷۸). مطالعات متعددی نشان داده است که استفاده از درمان های جایگزین در میان بیماران سرطانی به طور کلی و در بیماران مبتلا به سرطان پستان به ویژه افرادی که افسردگی، اضطراب و ترس از عود دارند و از سلامت روانی کمتر برخوردارند رواج یافته است (۷۹). دعا و نیایش یکی از شایع ترین روش های درمانی در طب مکمل است (۸۰). بر اساس مطالعه ای، مداخلات معنوی باعث تغییر بیان ژن های گیرنده دوپامین در بیماران مبتلا به سرطان پستان می شود که این یافته می تواند موجب تغییر واضح در مدیریت و درمان سرطان شده و تاثیر درمان های مکمل مانند مداخلات معنوی را در کنار درمان های پزشکی مرسوم مشخص نماید (۳۸).

¹ Hypoxia Inducible Factor

۱. اکبری م. ا. محمدی گ. سرطان های زنان در ایران. ۱۳۹۳، تهران: محسن. ۲۲۸.
2. International Agency for Research on Cancer, Globocan 2012, [cited by 2015 sep] Available from URL: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2008, cancer incidence and mortality worldwide: IARC Cancer Base No. 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2010. 2010: p. 29.
4. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61:69-90.
5. Ministry of Health and Medical Education, Center for Disease Control and Prevention, Cancer Office. Iranian Annual of National Cancer Registration Report 2010. 1st edition, Tehran, Iran: Javan Pub; 1394.
6. Parkin D, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB. Cancer incidence in five continents Vol. VIII. IARC scientific publications, 2002. 155.
7. Coleman MP, Gatta G, Verdecchia A, et al. EURO CARE-3 summary: cancer survival in Europe at the end of the 20th century. *Annals of oncology* 2003; 14: 128-49.
8. Khatib OM, Modjtabai A. Guidelines for the early detection and screening of breast cancer. 2006: World Health Organization, Regional Office for the Eastern Mediterranean.
9. Yavari P, Hislop TG, Bajdik C, et al. Comparison of cancer incidence in Iran and Iranian immigrants to British Columbia, Canada. *Asian Pac J Cancer Prev* 2006; 7:86-90.
10. Li Ch. Breast Cancer Epidemiology, (ed.). New York: Springer; 2010.
11. Trygve Tollefsbol. Cancer Epigenetic. USA: CRC press, Taylor & Francis Group; 2013.
12. American Cancer Society. Breast Cancer. Website: [cited 2015 Sep]; Available from: URL: cancer.org/breastcancer.
13. Ferlay J, Forman D, Mathers CD, Bray F. Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010. *The Lancet* 2012; 379: 1390-91.
14. Arabkheradmand a, Safari a, Seifoleslami M, et al. Down-regulated microRNA-124 expression as predictive biomarker and its prognostic significance with clinic pathological features in breast cancer patients. *Diagnostic Pathology* 2015 10:178.
15. Mohaghegh P, Yavari P, Akbari ME, et al. Associations of demographic and socioeconomic factors with stage at diagnosis of breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16: 1627-31.
16. Karimi A, Delpisheh A, Sayehmiri K, et al. Predictive Factors of Survival Time of Breast Cancer in Kurdistan Province of Iran between 2006-2014: A Cox Regression Approach. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014, 15: 8483-8.
17. Oloomi M, Bouzari S, Mohagheghi MA, Khodayaran-Tehrani H. Molecular Markers in Peripheral Blood of Iranian Women with Breast Cancer. *Cancer Microenvironment* 2013; 6:109-16.
18. Akbari ME, Khayamzadeh M, Khoshnevis SJ, et al. Five and ten years survival in breast cancer patients mastectomies vs. breast conserving surgeries personal experience. *IJCP* 2008; 2: 53-6.
19. Mousavi S.M., Montazeri A, Mohagheghi MA, et al. Breast cancer in Iran: an epidemiological review. *The breast journal*, 2007; 13:383-91.
20. Movahedi M, Haghighat S, Khayamzadeh M, et al. Survival Rate of Breast Cancer Based on Geographical Variation in Iran, a National Study. *Iranian Red Crescent Medical Journal* 2012; 14: 798-804.
21. DeSantis C, Melissa M, Siegel R. Breast cancer facts and figures 2009-2010. American Cancer Society: Atlanta, 2010.

22. Akbari A, Razzaghi Z, Homae F, et al. Parity and breastfeeding are preventive measures against breast cancer in Iranian women. *Breast Cancer* 2011; 18: 51-5.
 23. Haghghat S, Akbari ME, Ghaffari S, Yavari P. Standardized breast cancer mortality rate compared to the general female population of Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13: 5525-8.
 24. Rezaianzadeh A, Heydari ST, Hosseini H, et al. Prevalence of Breast Cancer in a Defined Population of Iran. *Iranian Red Crescent Medical Journal* 2011; 13: 647-50.
 25. Tontab Haghghi S, Lamyian M, Granpaye L. Assessment of the level of health literacy among fertile Iranian women with breast cancer. *Electronic Physician* 2015; 7: 1359-64.
 26. Sepandi M, Akrami M, Tabatabaee H, et al. Breast cancer risk factors in women participating in a breast screening program: a study on 11,850 Iranian females. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 8499-8502.
 27. Fallahzadeh H, Momayyezi M, Akhundzardeini R, Zarezardeini S. Five year survival of women with breast Cancer in Yazd. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014, 15, 6597-6601.
 28. Yasemi M, Hafezi Ahmadi MR, Khajavikhan J, et al. An 8 Years Retrospective Study of Breast Cancer Incidence in Ilam Province, Western Iran. *J Clinic and Diag Res* 2013; 7: 2923-5.
 29. Harirchi I, Kolahdoozan S, Karbakhsh M, et al. Twenty years of breast cancer in Iran: downstaging without a formal screening program. *Ann Oncol* 2011; 22: 93-7.
 30. Harford JB. Breast-cancer early detection in low-income and middle-income countries: do what you can versus one size fits all. *The lancet oncology* 2011; 12: 306-12.
 31. Harirchi I, Karbakhsh M, Montazeri A, et al. Decreasing trend of tumor size and downstaging in breast cancer in Iran: results of a 15-year study. *European J Cancer Prev* 2010; 19: 126-130.
 32. Mousavi SM, Zheng T, Dastgiri S, Miller AB. Age distribution of breast cancer in the middle East, implications for screening. *The breast Journal* 2009; 15: 677-9.
۳۳. طرح پایش عوامل خطر بیماریهای غیرواگیر - ۱۳۹۲ - وزارت بهداشت
34. Ghiasvand R, Maram ES, Tahmasebi S, Tabatabaee SH. Risk factors for breast cancer among young women in southern Iran. *Int J Cancer* 2011; 129:1443-9.
 35. Zare N, Haem E, Lankarani KB, et al. Breast Cancer Risk Factors in a Defined Population: Weighted Logistic Regression Approach for Rare Events. *Journal of breast cancer* 2013; 16: 214-9.
 36. Lotfi MH, Charkhatti S, Shobairi S. Breast cancer risk factors in an urban area of Yazd city-Iran, 2006. *Acta Medica Iranica* 2008; 46: 258-264.
۳۷. وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی مطالعه ملی بار بیماریها و آسیب ها در ایران. ۱۳۸۶
38. Akbari ME, Kashani FL, Ahangari G, et al. The effects of spiritual intervention and changes in dopamine receptor gene expression in breast cancer patients. *Breast cancer* 2015; Nov 23 [Epub ahead of print].
 39. Basro S, Apffelstaedt JP. Breast cancer in young women in a limited-resource environment. *World J Surg* 2010; 34:1427-33.
 40. Akbari ME, Mirzaei HR, Soori H. 5 year's survival of breast cancer in Shohada-e-Tajrish and Jorjani hospitals 2006; 9: 39-44.
 41. Baghestani AR, Shahmirzalou P, Zayeri F, et al. Prognostic factors for survival in patients with breast cancer referred to Cancer Research Center in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16:5081-4.
 42. Appert-Collin A, Hubert P, Crémel G, Bennisroune A. Role of ErbB Receptors in Cancer Cell Migration and Invasion. *Front Pharmacol* 2015; 6:283.
۴۳. هاشمی ع، منتظری ع، اکبری م ا، نجفی م، حقیقت ش. نقش تومور مارکرها در عود سرطان پستان. دانشگاه علوم پزشکی گیلان.

44. Zhang SJ, Hu Y, Qian HL, et al. Expression and significance of ER, PR, VEGF, CA15-3, CA125 and CEA in judging the prognosis of breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14:3937-40.
۴۵. سیرتی ف، قهاری آ. تعیین فراوانی فاکتورهای پیش آگهی دهنده در سرطان پستان و بررسی ارتباط آنها با یکدیگر وبا سن و وضعیت منوپوز بیماران. فصلنامه بیماریهای پستان ایران، ۱۳۸۷، ۱: ۲۴.
46. Akbari ME, Mozaffar M, Heidari A, et al. Recurrence and Survival Effect in Breast Conserving Surgery: What are the Predictive and/or Prognostic Factors? *Iranian Journal of Cancer Prevention* 2011; 4: 49-54.
47. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1227-32.
48. Francis M, Cakir B, Ung O, et al. Prognosis after breast recurrence following conservative surgery and radiotherapy in patients with node-negative breast cancer. *British journal of surgery* 1999; 86: 1556-62.
49. Kemperman H, Borger J, Hart A, et al. Prognostic factors for survival after breast conserving therapy for stage I and II breast cancer. The role of local recurrence. *European Journal of Cancer* 1995; 31): 690-8.
50. Noguchi S, Koyama H, Kasugai T, et al. A case-control study on risk factors for local recurrences or distant metastases in breast cancer patients treated with breast-conserving surgery. *Oncology* 1997; 54: 468-74.
51. Haffty BG, Brown F, Carter D, Flynn S. Evaluation of HER-2 neu oncoprotein expression as a prognostic indicator of local recurrence in conservatively treated breast cancer: a case-control study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35: 751-7.
52. Sartor CI. Biological modifiers as potential radiosensitizers: targeting the epidermal growth factor receptor family. In *Seminars in oncology*. 2000.
53. Hannabuss S. Psychotherapy and Spirituality: Crossing the Line between Therapy and Religion. *Library Review* 2001; 50:99-107.
54. Moreira H, Silva S, Marques A, Canavaro MC. The Portuguese version of the Body Image Scale (BIS)—psychometric properties in a sample of breast cancer patients. *Eur J Oncol Nurs* 2010; 14: 111-8.
۵۵. مختاری ل. رضایی م. حبیب زاده ح. باورهای بهداشتی و رفتارهای تشخیصی زودرس سرطان پستان در بین کارکنان بهداشتی زن خوی. فصلنامه علمی پژوهشی بیماریهای پستان ویژه چهارمین کنگره بین المللی سرطان پستان، ۱۳۸۷.
۵۶. صادقی صومعه علیایی ر. خدابخشی کولایی آ. اکبری م. ا. کلهرنیا گلکار م. تصویر بدنی و عزت نفس: مقایسه دو گروه از زنان مبتلا به سرطان پستان. فصلنامه بیماریهای پستان ایران، تابستان و پائیز ۹۱ (شماره دوم وسوم)، ۲۹-۱۶.
57. Pikler V, Winterowd C. Racial and body image differences in coping for women diagnosed with breast cancer. *Health Psychology* 2003; 22:632-7.
58. Schroevers MJ, Ranchor AV, Sanderman R. The role of social support and self-esteem in the presence and course of depressive symptoms: a comparison of cancer patients and individuals from the general population. *Social Science & Medicine* 2003; 57:375-85.
59. Holder MD, Coleman B, Wallace JM. Spirituality, religiousness, and happiness in children aged 8–12 years. *Journal of Happiness Studies* 2010; 11: 131-150.
60. Fallah, R. Spirituality, hope and mental health in breast cancer patients. In *Palliative medicine in the 21st century congress*. 2010.
61. Meraviglia MG. The effects of spirituality on well-being of people with lung cancer. *Oncol Nurs Forum* 2004; 31:89-94.

62. Ghahari S, Fallah R, Bolhari J, et al. Effectiveness of cognitive-behavioral and spiritual-religious interventions on reducing anxiety and depression of women with breast cancer. Article in Persian]. *Know Res Appl Psychol* 2012; 13:33-40.
63. Hoseini L, Lotfi Kashani F, Akbari ME, Sarafraz S. Predictive factors influencing the illness perception and quality of life in Iranian breast cancer patients. *International Journal of Current Life Sciences* 2014; 4: 5121-6.
64. Hoseini L, Akbari ME, Lotfi Kashani F. The impact of life satisfaction, optimism, hopefulness, social support, self-esteem and spirituality on the quality of life in women diagnosed with breast cancer. *International Journal of Current Life Sciences* 2014; 4:5299-304.
65. Pornour M, Ahangari G, Hajazi S, et al. Dopamine receptor gene (DRD1-DRD5) expression changes as stress factors associated with breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15:10339-43.
66. Tamburini M. Health-related quality of life measures in cancer. *Annals of oncology* 2001; 12:S7-S10.
67. Aapro M. *Survival and Quality of Life: Comparing End Points in Oncology: Conference Proceedings*; 24-25 February 2000, Naples, Italy. 2001: Kluwer.
68. وحدانی نیا م. صدیقی ژ. منتظری ع. ارزش پیشگویی کیفیت زندگی بر میزان بقای ۵ ساله در بانوان مبتلا به سرطان پستان: یک مطالعه مقطعی. فصلنامه پایش، ۱۳۸۳، ۱: ۴۵-۳۹.
69. Fisher B, Costantino JP. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *Journal of the National Cancer Institute* 1998; 90:1371-88.
70. Maity G, De A, Das A, et al. Aspirin blocks growth of breast tumor cells and tumor-initiating cells and induces reprogramming factors of mesenchymal to epithelial transition. *Lab Invest* 2015; 95:702-17.
71. Yiannakopoulou ECh. Aspirin and NSAIDs for breast cancer chemoprevention. *Eur J Cancer Prev* 2015; 24:416-21.
72. Fraser DM, Sullivan FM, Thompson AM, Mc Cowan C. Aspirin use and survival after the diagnosis of breast cancer: a population-based cohort study. *Br J Cancer* 2014; 111:623-7.
73. Cui Y, Deming-Halverson SL, Shrubsole MJ, et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and reduced breast cancer risk among overweight women. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 146:439-46.
74. Yang T, Yang Y, Liu S. Association between metformin therapy and breast cancer incidence and mortality: evidence from a meta-analysis. *J Breast Cancer* 2015; 18:264-70.
75. Giammanco M, Di Majo D, La Guardia M, et al. Vitamin D in cancer chemoprevention. *Pharm Biol* 2015; 53:1399-434.
76. Lee MS, Huang YC, Wahlqvist ML, et al. Vitamin D decreases risk of breast cancer in premenopausal women of normal weight in subtropical taiwan. *J Epidemiol.* 2011; 21:87-94.
77. Faradmal J, Kazemnejad A, Khoda bakhshi R, et al. Comparing three adjuvant chemotherapy regimes after modified radical mastectomy in breast cancer patients using log-logistic model. *Koomesh* 2010; 11: Pe279-Pe287.
78. Cassileth, BR, Schraub S, Robinson E, Vickers A. Alternative medicine use worldwide. *Cancer* 2001; 91: 1390-3.
79. Correa-Velez I, Clavarino A, Barnett AG, Eastwood H. Use of complementary and alternative medicine and quality of life: changes at the end of life. *Palliative medicine*, 2003; 17: 695-703.
80. Montazeri A, Sajadian A, Ebrahimi M, Akbari ME. Depression and the use of complementary medicine among breast cancer patients. *Supportive Care in Cancer* 2005; 13: 339-42.