

ارزیابی خطر ابتلا به سرطان پستان با استفاده از مدل گیل

طاهره سیدنوری: کارشناس ارشد مامایی، مرکز آموزشی درمانی الزهرا^(س) رشت
طیبه زحمتکش: کارشناس مامایی، مرکز آموزشی درمانی الزهرا^(س) رشت
طاهره ملایی: کارشناس مامایی، مرکز آموزشی درمانی الزهرا^(س) رشت
پوران اکبری: کارشناس مامایی، مرکز آموزشی درمانی الزهرا^(س) رشت
زهرا حقی: کارشناس مامایی، مرکز آموزشی درمانی الزهرا^(س) رشت
پرندک محسنی آزاد: کارشناس مامایی، مرکز آموزشی درمانی الزهرا^(س) رشت

چکیده

مقدمه: علیرغم پیشرفت در پیشگیری، تشخیص و درمان سرطان پستان، این بیماری هنوز شایع‌ترین بدخیمی و دومین علت مرگ بر اثر سرطان در زنان است. مدل گیل با استفاده از پارامترهای مهم بالینی بطور وسیعی برای تعیین خطر ابتلا به سرطان پستان در مشاوره یا تعیین ضرورت بررسی‌های تکمیلی رادیوگرافی و ژنتیک استفاده می‌شود. هدف از این مطالعه تخمین خطر پنج ساله و خطر مادام‌العمر سرطان پستان در زنان مراجعه کننده به بیمارستان دولتی زنان الزهرا^(س) می‌باشد.

روش بررسی: این مطالعه مقطعی در سال ۱۳۸۶ بر روی ۳۱۴ خانم مراجعه کننده به کلینیک‌های مختلف تنها بیمارستان دولتی تخصصی زنان شهر رشت انجام شد. سن شرکت‌کنندگان، ۳۵ سال یا بیشتر بوده و سابقه سرطان پستان نداشتند. برآورد خطر با استفاده از آزمون کامپیوتری گیل طراحی شده توسط مؤسسه ملی سرطان ایالات متحده و بر اساس اطلاعات پرسشنامه‌ای مشتمل بر ۸ سؤال صورت گرفت که نمرات بیشتر از ۱/۶۶٪ نشان دهنده افزایش خطر بود. این آزمون توسط حداقل ۵ مطالعه تأیید روایی شده است. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS.10 انجام شد.

یافته‌ها: متوسط سن شرکت کنندگان $45/8 \pm 9/4$ سال (فاصله ۳۵ تا ۸۱) بود. ۱۷ نفر (۵/۴٪) حداقل یک فامیل درجه یک مبتلا شده به سرطان پستان داشته، ۲۰ نفر (۶/۴٪) بیوپسی شده و ۱۶ نفر (۵/۱٪) دارای افزایش خطر بودند. میانگین خطر ۵ ساله $1 \pm 0/8$ ٪ با محدوده (۵-۱۲/۵٪) و میانگین خطر تا پایان عمر $3/9 \pm 9$ ٪ با محدوده (۴/۴-۸/۸٪) محاسبه گردید که از میانگین خطر ۵ ساله و مادام‌العمر برای همان سن و نژاد کمتر بود.

نتیجه گیری: با توجه به افزایش میانگین خطر و تعداد افراد در معرض خطر در مطالعه ما در مقایسه با مطالعه مشابه خارجی، جهت پیشگیری از افزایش مرگ و میر، لازم است که درمانگاه‌های عامل مراقبت‌های اولیه توانایی پیدا کردن عوامل خطر، میزان خطر و معرفی افراد پرخطر را داشته باشند. لذا استفاده روتین از مدل گیل در زمینه پیشگیری از سرطان پستان توصیه می‌گردد.

واژه های کلیدی: ارزیابی خطر، سرطان پستان، مدل گیل

مقدمه

سرطان پستان شایع‌ترین بدخیمی زنان در سراسر دنیاست [۱] بطوریکه ۳۰٪ از کل سرطان‌ها و ۱۵٪ از مرگ‌های ناشی از سرطان در میان زنان مربوط به آن است [۲]. در ایران سرطان پستان ۲۱/۴٪ از کل موارد گزارش شده سرطان را تشکیل می‌دهد. میزان خام بروز سرطان پستان در ایران معادل ۲۲/۴ در هر ۱۰۰۰۰۰ زن برآورد شده و داده‌های موجود حکایت از آن دارد که بیماری در ایران روند افزایشی در پیش گرفته و از سال ۱۳۷۸ به بعد مقام اول را در بین سرطان‌های ثبت شده در کشور دارد [۳]. این اطلاعات نشان دهنده نیازمندی به استراتژی‌های پیشگیرانه در زمینه سرطان پستان است. در این راستا تخمین بروز سرطان پستان گام اول است [۴]. سرطان پستان یک بیماری چند عاملی است و وضعیت هورمونی، تاریخچه باروری، سابقه بیماری قبلی پستان، اندازه‌های انترئوپومتریک، مشخصات دموگرافیک و سابقه فامیلی سرطان پستان یا تخمدان عوامل خطر مرتبط با آن محسوب می‌شوند [۵-۸]. علاوه بر غربالگری سرطان پستان با ماموگرافی که خیلی مورد استقبال نیست، سنجش خطر سرطان پستان با تعیین جهش ژنی نیز به دلیل گران بودن و مسائل اخلاقی همراه، کمتر مورد استفاده قرار می‌گیرد و از طرفی کاربرد آن برای عموم مناسب نیست. بدین منظور تست‌های اولیه با استفاده از مدل‌های ریاضی در مشاوره‌ها روش مناسب و مقرون به صرفه‌ای محسوب می‌گردند [۹-۱۱]. رایج‌ترین تست در این زمینه مدل گیل^۱ است که بر اساس اطلاعات پروژه‌ای بزرگ فراهم شده است و در سال‌های ۱۹۷۳ تا ۱۹۸۰ بر بیش از ۲۸۰۰۰۰ زن انجام شد [۱۲] و با استفاده از آن می‌توان احتمال بروز سرطان موضعی و مهاجم پستان را بر اساس عوامل مهم بالینی خطرزا برای ۵ سال آینده و همچنین به طور مادام‌العمر تخمین زد. مدل مورد نظر در نژادهای مختلف آزمایش شده و نقطه خطر قراردادی ۵ ساله آن ۱/۶۶٪ تعیین گردیده است [۱۲-۱۴]. هدف از این مطالعه تخمین خطر پنج ساله و خطر مادام‌العمر سرطان پستان در زنان مراجعه کننده به بیمارستان دولتی زنان الزهرا^(س) و مقایسه آن با متوسط خطر همان سن و نژاد بود.

روش بررسی

این مطالعه توصیفی در سال ۱۳۸۶ با روش نمونه‌گیری آسان بر ۳۱۴ خانم مراجعه کننده به کلینیک‌های مختلف تنها بیمارستان دولتی تخصصی زنان شهر رشت شامل کلینیک‌های ژنیکولوژی، تنظیم خانواده، پرناتال و نازایی انجام شد. معیار ورود به مطالعه سن ۳۵ سال و بیشتر و نداشتن سابقه سرطان

پستان بود. برآورد خطر با استفاده از آزمون کامپیوتری گیل طراحی شده توسط مؤسسه ملی سرطان ایالات متحده صورت گرفت. این آزمون توسط حداقل ۵ مطالعه تأیید روایی شده است [۱۲ و ۱۸-۱۵]. ابزار گردآوری اطلاعات، پرسشنامه مؤسسه ملی سرطان ایالات متحده مشتمل بر ۸ سؤال مربوط به وجود سابقه سرطان پستان و عوامل مهم خطرزای مربوطه بود. این عوامل عبارتند از سن، سن زمان شروع قاعدگی، سن زمان اولین تولد زنده، تعداد بیوپسی‌های انجام شده از پستان، وجود هایپرپلازی غیرطبیعی، تعداد فامیل درجه اول (مادر/ خواهر/ دختر) مبتلا شده به بیماری و نژاد [۱۲ و ۱۹]. نمره بیشتر از ۱/۶۶٪ نشان دهنده افزایش خطر ۵ ساله بود. نمرات تمامی شرکت کنندگان و نمرات متوسط آنان برای همان سن و نژاد از طریق اینترنت از سایت مؤسسه ملی سرطان ایالات متحده اخذ شد.

این سایت نمرات داوطلبان و نمرات متوسط برای همان سن و نژاد را که بر اساس مطالعه آماری گیل و سایر مطالعات جدیدتر در جمعیت ایالات متحده محاسبه شده است، در اختیار آنان می‌گذارد [۲۰]. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS.10 انجام شد.

متوسط سن شرکت کنندگان $45/8 \pm 9/4$ سال با دامنه ۳۵ تا ۸۱ بود. سن شروع اولین قاعدگی در بیشتر افراد یعنی ۱۵۷ نفر (۵۰٪) بین ۱۲ تا ۱۳ سال بود. بیشترین تعداد یعنی ۱۰۸ نفر (۳۴/۴٪) در گروه‌های سنی ۲۴-۲۰ و ۲۹-۲۵ اولین زایمان منجر به تولد زنده خود را تجربه کرده بودند. ۱۶ نفر (۵/۱٪) یک فامیل و یک نفر ۲ فامیل درجه یک مبتلا شده به سرطان پستان داشتند، ۲۰ نفر (۶/۴٪) بیوپسی شده بودند که تعداد بیوپسی در ۸ نفر (۲/۵٪) از آنها بیش از یکبار بود و هیچ یک نتیجه هایپرپلازی آتیپیک نداشتند (جدول شماره ۱). میانگین خطر ۵ ساله $1 \pm 0/8$ ٪ با محدوده (۰/۱-۱/۲/۵)٪ و میانگین خطر تا پایان عمر $3/9 \pm 0/9$ ٪ با محدوده (۰/۸-۴۹/۴)٪ محاسبه گردید که از میانگین خطر ۵ ساله و مادام‌العمر برای همان سن و نژاد کمتر بود (جدول شماره ۲). در کل ۱۶ نفر (۵/۱٪) دارای افزایش خطر ۵ ساله بودند (نمودار شماره ۱).

بحث

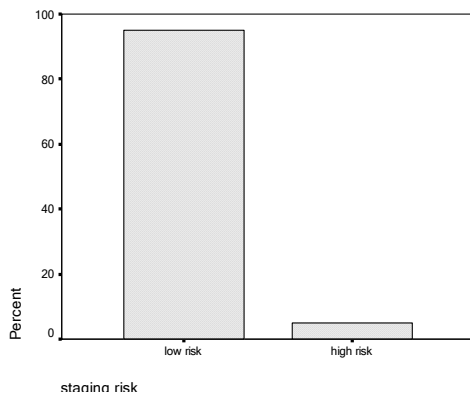
در مطالعه مشابه ابورستم و هربولشیمیر^۲ (۲۰۰۰) در شیکاگو تعداد بیوپسی ۳۷ (۱۱/۶٪) مورد و تعداد افراد فامیل درجه یک (مادر/ خواهر/ دختر) مبتلا شده به سرطان پستان ۲۸ (۸/۸٪) بوده که از مطالعه حاضر بیشتر است. همچنین میانگین خطر ۵ ساله ۰/۶۸٪ (با محدوده ۰/۲-۰/۴/۶)٪ بوده که از میانگین خطر ۵ ساله در این مطالعه کمتر است. در عین حال در مطالعه

^۱ Gail^۲ Abu-Rustum and Herbolsheimer

جدول ۱- فراوانی مطلق و نسبی عوامل خطر سرطان پستان در مدل

گیل	
عوامل خطر	تعداد (درصد)
سن شرکت کنندگان:	
۳۵-۴۴	۱۶۵ (۵۲/۵)
۴۵-۵۴	۹۵ (۳۰/۳)
۵۵-۶۴	۳۹ (۱۲/۴)
> ۶۵	۱۵ (۴/۸)
اولین بار قاعدگی:	
۷-۱۱	۵۱ (۱۶/۲)
۱۲-۱۳	۱۵۷ (۵۰/۰)
> ۱۴	۹۰ (۲۸/۷)
اولین زایمان منجر به تولد زنده:	
نامعلوم	۴ (۱/۳)
بدون زایمان	۶ (۱/۹)
< ۲۰	۱۰۸ (۳۴/۴)
۲۰-۲۴	۱۰۸ (۳۴/۴)
۲۵-۲۹	۶۳ (۲۰/۱)
> ۳۰	۲۵ (۷/۹)
فامیل درجه اول مبتلا به سرطان پستان:	
نامعلوم	۱ (۰/۳)
هیچکس	۲۹۶ (۹۴/۳)
انفر	۱۶ (۵/۱)
بیش از انفر	۱ (۰/۳)
انجام بیوپسی:	
نامعلوم	۲ (۰/۶)
خیر	۲۹۲ (۹۳/۳)
بله:	۲۰ (۶/۴)
۱ بار	۱۲ (۳/۹)
بیش از ۱ بار	۸ (۲/۵)

نمودار ۱- میزان خطر ۵ ساله سرطان پستان



از سوی دیگر با وجودی که افراد مورد پژوهش در مطالعه ابورستم و هربولشیمیر از کلینیک‌های ژنیکولوژی و انکولوژی انتخاب شده بودند، تعداد افراد پرخطر در مطالعه ابورستم و هربولشیمیر ۸ (۲/۵٪) بوده که از مطالعه ما بسیار کمتر است [۱۴]. همچنان که سرطان پستان در ایران روند افزایشی در پیش گرفته، احتمال می‌رود که همانند سایر نقاط ایران، استان گیلان نیز در معرض خطر بالای سرطان پستان باشد و بدین ترتیب بالا بودن تعداد افراد در معرض خطر توجیه شود. پیشنهاد می‌گردد که ارزیابی خطر سرطان پستان با مدل گیل در جمعیت‌ها و نقاط دیگر کشور نیز مورد بررسی و مقایسه قرار گرفته و مدل آماری بر اساس جمعیت زنان ایران بدست آید.

با گذشت زمان فاکتورهای مؤثر بیشتری در ابتلای به سرطان پستان شناخته می‌شوند. با این حال سن، مهمترین عامل مؤثر مربوطه تلقی می‌گردد. میزان بروز زیر ۴۰ سال کم بوده و از ۵۰ سال به بالا افزایش می‌یابد. پس از سن مهمترین عامل سابقه خانوادگی سرطان پستان یا تخمدان است و در این میان تعداد افراد مبتلا، نوع سرطان و سن شروع ابتلا افراد فامیل در میزان خطر مؤثر است. در میان زنان در معرض این عامل خطر، میزان کمی از ابتلا، به وراثت ژنی سرطان پستان و تخمدان و حاملین بویژه دو ژن اتوزوم BRCA1 و BRCA2 اختصاص دارد. چندین فاکتور مربوط به باروری نیز بطور مشخص در سرطان پستان دخالت دارند ولی خطر آنها کمتر است. زنان دارای سابقه چند زایمان و اولین زایمان در سنین پایینتر نسبت به زنان نولی پار، در معرض خطر کمتری هستند. افزایش طول مدت باروری، شروع قاعدگی در سن پایین و یائسگی در سن بالا، با افزایش خطر سرطان پستان مرتبط است و بالاخره هورمون درمانی در یائسگی، نمایه توده بدنی بالا و برخی تغییرات پیش سرطانی نظیر هایپرپلازی آتیپیک، خطر سرطان پستان را افزایش می‌دهد. با وجود تعداد زیاد عوامل خطر، نیاز به سنجش خطر در افراد افزایش می‌یابد و تعیین

جدول ۲- آمار توصیفی مقادیر خطر سرطان پستان به درصد

میانگین	انحراف معیار	حداقل	حداکثر	
۰/۸۴۲	۰/۹۹۶	۰/۱	۱۲/۵	خطر ۵ ساله
۰/۹۴۳	۰/۵۲۶	۰/۳	۲/۲	متوسط خطر ۵ ساله برای همان سن و نژاد
۹/۰۰۵	۳/۸۶۹	۰/۸	۴۹/۴	خطر مادام العمر
۱۱/۴۸۴	۲/۴۴۳	۲/۸	۴۳	متوسط خطر مادام العمر برای همان سن و نژاد

حاضر میزان خطر ۵ ساله سرطان پستان از متوسط خطر ۵ ساله برای همان سن و نژاد کمتر و همچنین میزان خطر مادام‌العمر سرطان پستان از متوسط خطر مادام‌العمر برای همان سن و نژاد کمتر بوده است.

در مطالعه ما، استفاده روتین از این مدل در برآورد خطر ضروری به نظر می‌رسد. به علاوه با مشخص شدن افراد پرخطر برای ابتلا می‌توان با مجموعه اقدامات پیشگیری از سرطان پستان و ارجاع بهنگام افراد گام مهمی در کاهش مرگ و میر و افزایش کیفیت زندگی افراد برداشت، بخصوص که تحقیقات در ایران حاکی از پایین‌تر بودن سن ابتلا به سرطان پستان است [۳].

با توجه به مراجعه عموم به مراکز عامل مراقبت‌های بهداشتی یا درمانی زنان، لازم است تا کارکنان آنها بویژه ماماها توانایی پیدا کردن عوامل خطر مربوط به سرطان پستان را بر اساس اطلاعات شخصی افراد داشته باشند و بر اساس آن پیشنهادات و آموزش‌های لازم را ارائه نموده و در مواقع لزوم افراد را به متخصصین مربوطه ارجاع دهند. لذا آموزش کارکنان این مراکز در خصوص استفاده از شاخص گیل توصیه می‌گردد.

خطر پایه سرطان پستان در افراد، چالشی فراروی پزشکان است. تنها ابزاری که بدین منظور بطور وسیعی مورد استفاده قرار می‌گیرد شاخص گیل است که با در نظر گرفتن تعدادی از عوامل، خطر پایه را محاسبه کرده و آنرا با زنانی در همان سن و نژاد مقایسه می‌کند [۱۲، ۱۴ و ۲۱].

از نقطه نظر بالینی با تعیین خطر سرطان پستان امکان چند انتخاب در زمینه اداره بیماری برای پزشک و بیمار وجود دارد. اول مراقبت ویژه شامل شروع ماموگرافی، خودآزمایی ماهانه پستان، معاینات مکرر پستان بطور سالانه یا ۶ ماهه و سونوگرافی از ۳۰ سالگی، دوم پیشگیری دارویی با تاموکسیفن یا رالوکسیفن، سوم ماستکتومی پیشگیرانه و چهارم اصلاح رژیم غذایی [۲ و ۲۲].

چنانچه توصیه سازمان غذا و داروی ایالات متحده مبنی بر استفاده از تاموکسیفن در پیشگیری از سرطان پستان در نمرات مساوی و بالاتر از ۱/۷٪ در آزمون گیل [۲۳] مدنظر قرار گیرد، با توجه به بالا بودن میانگین خطر و تعداد افراد در معرض خطر

منابع

1. Akorafas GH, Krespis E, Pavlakis G. Risk estimation for breast cancer development; a clinical perspective. *Surg Oncol* 2002; 10: 183-92.
2. Chu KC, Tarone RE, Kessler LG, et al. Recent trends in US breast cancer incidence, survival, and mortality rates. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1571-9.
3. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol* 2001; 2 (3):133-40.
4. Bar Sade RB, Chetritb A, Figerd A, et al. Hormone replacement therapy is more prevalent among Jewish BRCA1/2 mutation carriers. *European Journal of Cancer* 2006; 42: 650-5.
5. Szabo CI, King MC. Inherited breast and ovarian cancer. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 1811-7.
6. Egan KM, Stampfer MJ, Rosner BA, et al. Risk factors for breast cancer in women with a breast cancer family history. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7: 359-64.
7. Beckmann MW, Bani MR, Fasching PA, et al. Risk and risk assessment for breast cancer: Molecular and clinical aspects. *Maturitas* 2007; 57: 56-60.
8. Kuhl H. Breast cancer risk in the WHI study: The problem of obesity. *Maturitas* 2005; 51: 83-97.
9. Ferrer J, Neyrob JL, Estevez A. Identification of risk factors for prevention and early diagnosis of a-symptomatic post-menopausal women. *Maturitas* 2005; 52S: S7-S22.
10. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81: 1879-86.
11. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1371-88.
12. Abu-Rustum NR, Herbolzheimer H. Breast Cancer Risk Assessment in Indigent Women at a Public Hospital. *Gynecol Oncolo* 2001; 81: 287-90.
13. Costantino JP, Gail MH, Pee D, Anderson S, Redmond CK, Benichou J, et al. Validation studies for models projecting the risk of invasive and total breast cancer incidence. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(18): 1541-8.
14. Bondy ML, Lustbader ED, Halabi S, Ross E, Vogel VG. Validation of the breast cancer risk

- assessment model in women with a positive family history. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86 (8): 620-5.
15. Gail MH, Benichou J. Assessing the risk of breast cancer in individuals. In: Devita Jr. VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer prevention*. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1992.p. 1-15.
 16. Spiegelman D, Colditz GA, Hunter D, Hertzmark E. Validation of the Gail et al. model for predicting individual breast cancer risk. *Journal of the National Cancer Institute* 1994; 86: 600-7.
 17. Mc Tiernan A, Kuniyuki A, Yasui Y, et al. Comparison of two breast cancer risk estimates in women with a family history of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 333-8.
 18. <http://cancernet.nci.nih.gov/>
 19. Levine M, Moutquin JM, Walton R, Feightner J. Chemoprevention of breast cancer: a joint guideline from the Canadian Task Force on Preventive Health Care and the Canadian Breast Cancer Initiative's Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. *CMAJ* 2001; 164: 1681-90.
 20. Weik JL, Lum ss, Esquivel PA, et al. The Gail model predicts breast cancer in women with suspicious radiographic lesions. *The American Journal of Surgery* 2005; 190: 526-9.
 21. Food and Drug Administration. Tamoxifen approval letter (10/29/1998). Accessed: March 15, 2005. Available from: <http://www.fda.gov/cder/foi/appletter/1998/17970s40.pdf>.
۲۲. باوری پروین، موسوی زاده میراحمد، صدرالحافظی بهبود و همکاران. تاثیر عوامل مربوط به باروری بر خطر بروز سرطان پستان یک مطالعه مورد- شاهد. *مجله تخصصی اپیدمیولوژی ایران*، ۱۳۸۴، ۲، ۱۹.