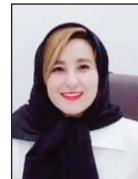


مرور جامع بر سرطان پستان از پیشگیری تشخیص تا درمان

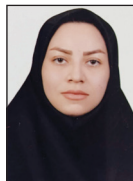
● دکتر مهتا مظاهری

متخصص ژنتیک پزشکی، دانشگاه علوم
پزشکی یزد، دانشکده پزشکی



● بهناز صادق گلی

دانشجوی کارشناسی ارشد ژنتیک انسانی،
دانشگاه علوم پزشکی یزد، دانشکده پزشکی



خلاصه

سرطان پستان به عنوان شایع‌ترین نوع سرطان در میان زنان شناخته می‌شود و سالانه جان صدها هزار نفر را می‌گیرد و زندگی میلیون‌ها نفر را تحت تأثیر قرار می‌دهد. با وجود پیشرفت‌های اخیر در زمینه پیشگیری، شیمی درمانی و درمان‌های هدفمند، که بر اساس مرحله پیشرفت سرطان و نوع گیرنده‌های درگیر مانند تاموکسیفن، رالوکسیفن و مهارکننده‌های آروماتاز طراحی شده‌اند، نرخ بقا در کشورهای کمتر توسعه یافته همچنان پایین‌تر است. هدف از این تحقیق، ارائه راهکارهای مؤثرتر و کارآمدتر برای پیشگیری از سرطان پستان و معرفی درمان‌های مفید است که بتوانند نرخ بقا را بهبود بخشیده و کیفیت زندگی بیماران مبتلا به سرطان پستان را افزایش دهند.

کلمات کلیدی: سرطان پستان، پیشگیری، تشخیص، درمان

در سراسر جهان است (۱). بروز سرطان ارتباط تنگاتنگی با توسعه انسانی دارد و انتظار می‌رود در مناطقی از جهان که در حال تحول اقتصادی هستند، افزایش چشمگیری در موارد ابتلا مشاهده شود با این حال، میزان بقا در مناطق کمتر توسعه یافته به مراتب نامطلوب‌تر است (۱). عوامل متعددی در نابرابری میزان بقای جهانی دخیل هستند که از جمله می‌توان به تأخیر در تشخیص و عدم دسترسی به درمان مؤثر اشاره کرد. هدف از این اقدامات، بهبود بقا در سراسر جهان از طریق سه رکن اساسی ارتقای سلامت، تشخیص به موقع و درمان جامع و مراقبت‌های حمایتی است (۲). در این نوشتار، چالش‌ها، عوامل خطر و کنترل سرطان پستان مورد بحث و بررسی قرار می‌گیرد (۲).

طبقه بندی: سرطان پستان بر اساس نوع بافت منشاء و ویژگی‌های مولکولی، قابل دسته بندی می‌باشد.

مقدمه

سرطان پستان^۱ در حال حاضر به عنوان شایع‌ترین نوع سرطان در سطح جهان شناخته می‌شود. بر اساس آخرین آمار جهانی سرطان، در سال ۲۰۲۰، حدود ۲.۲۶ میلیون مورد ابتلا به سرطان پستان به ثبت رسیده است و این بیماری عامل اصلی مرگ و میر ناشی از سرطان در میان زنان

۱- طبقه بندی براساس بافت شناسی^۲

۱-۱- **کارسینوم داکتال**^۳: کارسینوم داکتال از سلول‌هایی آغاز می‌شود که پوشش داخلی مجاری شیر را تشکیل می‌دهند. مجاری شیر، لوله‌های باریکی هستند که شیر را از لوبول‌های پستان به نوک پستان منتقل می‌کنند. این نوع سرطان، شایع‌ترین نوع سرطان پستان به شمار می‌رود که به دو دسته اصلی کارسینوم داکتال

- 1- Breast cancer
- 2- Histopathological
- 3- Ductal carcinoma

۴- غدد تولید کننده شیر



تهاجمی^۵ و کارسینوم داکتال غیر تهاجمی یا درجا^۶ طبقه بندی می شوند (۳).

۱-۲- کارسینوم لوبولار^۷: این نوع کارسینوم از سلول‌هایی آغاز می‌شود که لوبول‌های پستان (یعنی غدد تولیدکننده شیر) را تشکیل می‌دهد و دومین نوع شایع سرطان تهاجمی پستان به شمار می‌رود. در این نوع سرطان، سلول‌های سرطانی از لوبول‌ها خارج شده و می‌توانند به گره‌های لنفاوی و سایر نواحی بدن گسترش یابند و به دو دسته اصلی کارسینوم لوبولار تهاجمی^۸ و کارسینوم لوبولار غیر تهاجمی یا درجا^۹ تقسیم می‌شوند (۳).

۲- دسته بندی بر اساس مولکولی^{۱۰}

۱-۲- گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی انسانی^{۱۱}: حدود ۱۵ درصد از سرطان‌های پستان، با افزایش بیان پروتئین HER2 همراه هستند که ناشی از تکثیر ژن HER2/neu واقع در بازوی بلند کروموزوم ۱۷ است. این زیرگروه به عنوان سرطان‌های HER2 مثبت شناخته می‌شوند و به دلیل ویژگی‌های تهاجمی مانند رشد سریع‌تر و احتمال بالاتر متاستاز و عود بیماری، نیازمند درمان‌های هدفمند ویژه هستند (۴).

۲-۲- لومینال A: در این زیرگروه، سلول‌های سرطانی گیرنده‌های هورمونی استروژن^{۱۲} و یا پروژسترون^{۱۳} را بیان می‌کنند، اما فاقد بیان پروتئین HER2 می‌باشند (۵).

۲-۳- لومینال B: سلول‌های این زیرگروه علاوه بر بیان گیرنده‌های هورمونی استروژن و یا پروژسترون، ممکن است سطوح پایینی از HER2 را نیز بیان کنند (۵).

۲-۴- تومورهای سه گانه منفی بازال مانند^{۱۴}: این زیرگروه فاقد بیان هر سه نشانگر گیرنده استروژن، گیرنده

پروژسترون و پروتئین HER2 است و حدود ۱۰ تا ۱۵ درصد از سرطان‌های پستان را تشکیل می‌دهد (۶).

۳- سرطان پستان التهابی^{۱۵}

نوعی سرطان نادر و بسیار تهاجمی پستان است که با سرعت پیشرفت بالایی همراه است. در این بیماری، سلول‌های سرطانی باعث انسداد عروق لنفاوی موجود در پوست پستان می‌شوند که از ویژگی‌های بارز آن قرمزی و تورم قابل توجه پوست پستان است که حداقل یک سوم یا بیشتر از بافت پستان را درگیر می‌کند. پوست ناحیه مبتلا ممکن است به رنگ صورتی، قرمز یا کبود تغییر کند و فرو رفتگی‌هایی شبیه به پوست پرتقال (ظاهر پرتقالی) در آن مشاهده گردد.

شکل ۱: شیوع ۹ ژن مرتبط با سرطان پستان

ژن‌ها	میزان ریسک
TP53	ریسک بالا
BRCA1	ریسک بالا
BRCA2	ریسک بالا
PTEN	ریسک بالا
StK11	ریسک بالا
CDH1	ریسک بالا
CHEK2	ریسک متوسط
PALB2	ریسک متوسط
ATM	ریسک متوسط

- 5- Invasive Ductal carcinoma
- 6- Ductal carcinoma in situ
- 7- Lobular carcinoma
- 8- Invasive lobular carcinoma
- 9- Lobular carcinoma in situ
- 10- Molecular
- 11- HER2
- 12- ER
- 13- PR
- 14- TNBC
- 15- Inflammatory breast cancer

□ زن‌ها

به طور کلی، حدود ۵ تا ۱۰ درصد از کل موارد سرطان پستان، ناشی از تغییرات ژنتیکی ارثی (وارثانت های پاتوژنیک سلول زایا) در ژن‌های مختلفی است که استعداد ابتلا به سرطان را افزایش می‌دهند (۷). شکل ۱: نشان دهنده شیوع کلی نه ژن مرتبط با سرطان پستان است که شامل شش ژن با نفوذ بالا و سه ژن با نفوذ متوسط می‌باشد (۸). از جمله ژن‌های مهمی که با افزایش ریسک ابتلا به سرطان پستان مرتبط هستند، می‌توان به BRCA1، BRCA2، TP53، PTEN، StK11، CDH1 و اشاره کرد. علاوه بر این، ژن‌های ATM، CHECK2 و PALB2 دارای ریسک متوسط برای ابتلا به سرطان پستان هستند. به طور کلی، بیش از نیمی از زمینه ژنتیکی سرطان پستان خانوادگی هنوز نامشخص باقی مانده است و احتمالاً ژن‌ها و لوکوس‌های با ریسک پایین دیگری که بخش باقی مانده را توضیح می‌دهند، در آینده شناسایی خواهند شد (۹).

□ ۴- ریسک فاکتور

۴-۱- سن: علاوه بر جنسیت، افزایش سن یکی از مهم‌ترین عوامل خطر در بروز سرطان پستان محسوب می‌شود، زیرا شیوع این بیماری رابطه مستقیمی با افزایش سن دارد. بر اساس گزارش‌های سال ۲۰۱۶ در ایالات متحده آمریکا، تقریباً ۹۹/۳ درصد از کل موارد مرگ ناشی از سرطان پستان در میان زنان بالای ۴۰ سال و ۷۱/۲ درصد در زنان بالای ۶۰ سال رخ داده است. بنابراین، انجام ماموگرافی به منظور غربالگری زود هنگام در زنان ۴۰ سال و بالاتر، امری ضروری تلقی می‌شود (۱۰، ۱۱).

۴-۲- سابقه خانوادگی: حدود یک چهارم موارد سرطان پستان به سابقه خانوادگی مرتبط است. زنانی که مادر یا خواهرشان مبتلا به سرطان پستان هستند، در معرض خطر بالاتری برای ابتلا به این بیماری قرار دارند. یک مطالعه

کوهورت در بریتانیا نشان داد زنانی که یکی از بستگان درجه اول آن‌ها به سرطان پستان مبتلا است، ۱/۷۵ برابر بیشتر از زنانی که هیچ بستگان مبتلا ندارند، در معرض خطر ابتلا به سرطان پستان قرار دارند. این خطر در زنانی که دو یا چند بستگان درجه اول مبتلا به سرطان پستان دارند، به ۲/۵ برابر افزایش می‌یابد (۱۲، ۱۳).

۴-۳- عوامل تولید مثل: عوامل تولید مثلی مانند قاعدگی زودرس، یائسگی دیررس، سن دیررس در اولین بارداری می‌توانند خطر ابتلا به سرطان پستان را افزایش دهند. هر یک سال تأخیر در یائسگی، خطر ابتلا به سرطان پستان را تا ۳ درصد افزایش می‌دهد در حالی که هر یک سال تأخیر در شروع قاعدگی می‌تواند خطر ابتلا به این بیماری را بین ۵ تا ۱۰ درصد کاهش دهد (۱۳، ۱۴).

۴-۴- استروژن: هر دو نوع استروژن درون‌زا^{۱۶} و برون‌زا^{۱۷} با افزایش خطر ابتلا به سرطان پستان مرتبط هستند. استروژن درون‌زا معمولاً توسط تخمدان‌ها در زنان قبل از یائسگی تولید می‌شود و برداشتن تخمدان^{۱۸} می‌تواند خطر ابتلا به سرطان پستان را کاهش دهد (۱۵). منابع اصلی استروژن برون‌زا عبارتند از داروهای ضد بارداری خوراکی و درمان جایگزینی هورمونی^{۱۹}. داروهای ضد بارداری خوراکی از دهه ۱۹۶۰ به طور گسترده مورد استفاده قرار گرفته‌اند و به مرور زمان به منظور کاهش عوارض جانبی بهبود یافته‌اند (۱۶). تحقیقات نشان داده‌اند که مصرف این داروها پس از گذشت بیش از ۱۰ سال از قطع مصرف، خطر ابتلا به سرطان پستان را افزایش نمی‌دهد (۱۷). درمان جایگزین هورمونی شامل تجویز استروژن یا سایر هورمون‌ها به زنان یائسه یا پس از یائسگی است. مطالعات متعدد نشان داده‌اند که استفاده از این درمان می‌تواند خطر ابتلا به سرطان پستان را افزایش دهد، اما این خطر پس از دو سال توقف درمان به طور قابل توجهی کاهش می‌یابد (۱۸).

۴-۵- سبک زندگی: تحقیقات نشان می‌دهد که

16- endogenous

17- exogenous

18- ovariectomy

19- HRT

سبک‌های زندگی مدرن به ویژه مصرف بیش از حد الکل و دریافت چربی‌های غذایی زیاد، می‌توانند خطر ابتلا به سرطان پستان را افزایش دهند. مصرف الکل موجب افزایش سطح هورمون‌های مرتبط با استروژن در خون شده و مسیرهای گیرنده استروژن را فعال می‌کند (۱۹). رژیم غذایی مدرن غربی که سرشار از چربی‌های اشباع است، با افزایش مرگ و میر و پیش‌آگهی نامطلوب در بیماران مبتلا به سرطان پستان مرتبط است (۲۰). اگر چه رابطه بین سیگار کشیدن و خطر سرطان پستان همچنان مورد بحث است، اما مواد جهش‌زای موجود در دود سیگار در مایع پستان زنان غیر شیرده شناسایی شده‌اند. همچنین، خطر ابتلا به سرطان پستان در زنانی که همزمان سیگار می‌کشند و الکل مصرف می‌کنند، افزایش می‌یابد (۲۱). شواهد جمع‌آوری شده حاکی از آن است که سیگار کشیدن، به ویژه در سنین پایین، خطر بروز سرطان پستان را افزایش می‌دهد (۲۲).

۵- پیشگیری

در سال‌های اخیر، مرگ و میر ناشی از سرطان پستان کاهش یافته است که این روند به دلیل پیشرفت‌های چشمگیر در تشخیص زود هنگام و درمان‌های نوین بوده می‌باشد. با این حال، سرطان پستان هنوز به عنوان اولین علت مرگ ناشی از سرطان در بین زنان ۲۰ تا ۵۹ ساله شناخته می‌شود (۱۳).

۵-۱- غربالگری:

ماموگرافی: ماموگرافی روشی کارآمد است که با استفاده از اشعه ایکس کم انرژی، تصاویر با وضوح بالا از بافت پستان به دست می‌آورد. این فرآیند معمولاً حدود ۲۰ دقیقه طول می‌کشد و نیازی به استفاده از عوامل افزایش دهنده کنتراست ندارد (۲۳). ماموگرافی به دو نوع اصلی تشخیصی و غربالگری تقسیم می‌شود. ماموگرافی

غربالگری برای تشخیص زود هنگام سرطان پستان در زنانی که هیچ علامت یا نشانه‌ای ندارند، به کار می‌رود در صورتی که ماموگرافی تشخیصی معمولاً برای بررسی دقیق‌تر زنانی استفاده می‌شود که علائمی مانند توده قابل لمس در پستان، ترشح یا جمع شدن نوک پستان و چین و چروک یا تغییرات پوستی دیگر را نشان می‌دهند (۲۴). اگر چه ماموگرافی تشخیصی برای ارزیابی‌های دقیق‌تر به کار می‌رود، ممکن است عملکرد برتری نسبت به ماموگرافی غربالگری نداشته باشد، زیرا علائم بالینی اغلب نشان‌دهنده تومورهای پیشرفته‌تر و در نتیجه آسان‌تر قابل شناسایی هستند. در مواردی که ماموگرافی به تنهایی کافی نباشد، ممکن است از روش‌های تصویربرداری‌های تکمیلی مانند سونوگرافی، داکتوگرافی یا سایر تکنیک‌های تصویر برداری استفاده شود (۲۴، ۲۵).

۵-۲- ام آر آی:

ام آر آی پستان یک روش تصویر برداری پیشرفته است که با استفاده از میدان مغناطیسی قوی و امواج رادیویی، تصاویر دقیق و با وضوح بالایی از بافت پستان تولید می‌کند. این روش به طور گسترده برای تشخیص سرطان پستان، به ویژه در زنان در معرض خطر بالا، به کار می‌رود (۲۶). ام آر آی در تشخیص کارسینوم داکتال تهاجمی حساسیت بیشتری نسبت به ماموگرافی دارد و تحت تأثیر تراکم بافت پستان قرار نمی‌گیرد. این ویژگی باعث می‌شود که ام آر آی گزینه‌ای ایده آل برای شناسایی سرطان‌های پنهان اولیه، متاستاز به گره‌های لنفاوی زیر بغل و تومورهای باقیمانده پس از شیمی درمانی نئوادجوانت^{۲۱} باشد (۲۷). میزان تشخیص ام آر آی پستان بین ۳۷٪ تا ۱۰۰٪ متغیر است و در مقایسه با ماموگرافی، حساسیت غربالگری سرطان را به طور قابل توجهی افزایش می‌دهد. این امر نشان‌دهنده توانایی بالای ام آر آی در شناسایی تومورهای کوچک و پنهان است که ممکن است با سایر روش‌های تصویر برداری

20- MRI

21- neoadjuvant



مانند ماموگرافی قابل تشخیص نباشند (۲۷).

۵-۳- پیشگیری شیمیایی:

شیمی درمانی^{۲۲} به عنوان یک درمان ضروری برای سرطان پستان شناخته می‌شود که با هدف تخریب و مرگ سلول‌های سرطانی انجام می‌گیرد. اثر بخشی این درمان از دو جنبه بالینی و پاتولوژیک ارزیابی می‌شود. ارزیابی پاسخ بالینی معمولاً بر اساس معاینه فیزیکی و تغییر اندازه تومور پس از شیمی درمانی صورت می‌گیرد، در حالی که ارزیابی پاسخ پاتولوژیک بر اساس میزان باقی مانده تومور در نمونه‌های هیستوپاتولوژیک انجام می‌شود (۲۸). بیش از ۷۰ درصد از سرطان‌های پستان دارای ER مثبت^{۲۳} هستند. در این موارد، داروهای ضد استروژن مانند تعدیل کننده‌های انتخابی گیرنده استروژن^{۲۴} و مهارکننده‌های آروماتاز^{۲۵} به عنوان درمان‌های اصلی به کار می‌روند (۲۹). تاموکسیفن^{۲۶} یکی از شناخته شده ترین تعدیل کننده‌های انتخابی گیرنده استروژن است که بیش از ۳۰ سال برای درمان سرطان پستان استفاده می‌شود و خطر ابتلا به سرطان‌های تهاجمی و غیر تهاجمی پستان را کاهش می‌دهد. کارآزمایی‌های بالینی نشان داده‌اند که تاموکسیفن پس از ۵ سال درمان، خطر ابتلا به سرطان پستان ER مثبت را بیش از ۳۰ درصد کاهش می‌دهد، اما در تومورهای ER منفی^{۲۷} تأثیر قابل توجهی ندارد (۳۰).

با این حال، درمان با تاموکسیفن ممکن است خطر ابتلا به سرطان آندومتر، سکته مغزی، آمبولی ریه و ترومبوز ورید عمقی را به ویژه در زنان بالای ۵۰ سال افزایش دهد (۳۱). رالوکسیفن^{۲۸}، به عنوان نسل دوم از تعدیل کننده‌های

انتخابی گیرنده استروژن، با عوارض جانبی کمتر نسبت به تاموکسیفن شناخته شده و در زنان یائسه برای پیشگیری از پوکی استخوان و بیماری‌های قلبی مفید است (۳۲). رالوکسیفن خطر ابتلا به سرطان آندومتر و عوارض ترومبوآمبولیک را کاهش می‌دهد، اما تأثیر آن در کاهش خطر سرطان پستان کمتر از تاموکسیفن است و بر کارسینوم داکتال و لوبولار تأثیری ندارد. (۳۰). مهار کننده‌های آروماتاز به دو دسته استروئیدی و غیر استروئیدی تقسیم می‌شوند. سه مهار کننده نسل سوم شامل آناستروزول^{۲۹}، لتروزول^{۳۰} و اگزامستان^{۳۱} هستند. این داروها در کاهش خطر ابتلا به سرطان پستان، هم به عنوان درمان اولیه و هم پس از ۲ تا ۳ سال درمان با تاموکسیفن، موثرتر عمل می‌کنند (۳۳،۳۴). با این حال این داروها محدودیت‌هایی دارند، از جمله آن می‌توان به افزایش خطر پوکی استخوان، درد و سفتی مفاصل، بروز سندروم تونل کارپال و اختلال در متابولیسم چربی اشاره کرد. همچنین، مهار کننده‌های آروماتاز تنها برای زنان یائسه قابل استفاده هستند، زیرا بیوسنتز استروژن را مهار می‌کنند (۳۵).

پس از درمان با مهار کننده‌های آروماتاز، مقاومت اکتسابی نسبت به این داروها مشاهده شده است. این مقاومت ممکن است ناشی از ارتباط متقابل بین گیرنده استروژن و مسیرهای سیگنالینگ مختلف مانند PI3K/AKT/MTOR و RAS/RAF/MEK/MAPK باشد. ترکیب مهار کننده‌های آروماتاز با داروهایی که این مسیرهای سیگنالینگ را مهار می‌کنند، می‌تواند یک استراتژی امیدوارکننده برای غلبه بر مقاومت دارویی باشد (۳۵).

- 22- Chemotherapy
- 23- ER+
- 24- SERM
- 25- Aromatase inhibitors
- 26- TAM
- 27- ER-
- 28- Raloxifene
- 29- anastrozole
- 30- letrozole
- 31- exemestane



۵-۴- پیشگیری بیولوژیکی^{۳۲}: حدود ۲۰ تا ۳۰ درصد از تمامی موارد سرطان پستان، بیان بیش از حد یا آمپلیفیکیشن^{۳۳} ژن HER2 را نشان می‌دهند. از این رو یکی از اهداف اصلی درمان‌های بیولوژیکی، استفاده از آنتی بادی‌های مونوکلونال علیه پروتئین HER2 است (۳۶). هرسپتین^{۳۴}، به عنوان اولین آنتی بادی مونوکلونال هدفمند علیه HER2 شناخته می‌شود که به طور مستقیم به قسمت C ترمینال دامنه IV در بخش خارج سلولی HER2 متصل می‌شود و عملکرد آن را مهار می‌کند (۳۷،۳۸). ترکیب شیمی درمانی با تراستوزوماب به عنوان درمان تکمیلی به مدت یک سال، بقای بدون بیماری^{۳۵} را در بیماران مبتلا به سرطان پستان HER2 مثبت بهبود می‌بخشد (۳۹،۴۰). با این حال، درمان با هرسپتین ممکن است عوارض جانبی قابل توجهی مانند نارسایی احتقانی قلب و کاهش کسر جهشی بطن چپ^{۳۶} را به همراه داشته باشد که نیازمند پایش دقیق قلب است (۴۱). پرتوزوماب^{۳۷}، آنتی بادی‌های مونوکلونال انسانی دیگری است که مشابه هرسپتین به بخش خارج سلولی HER2 متصل می‌شود، اما دامنه اتصال آن متفاوت است (۴۲). ترکیب پرتوزوماب همراه با تراستوزوماب برای درمان سرطان پستان HER2 مثبت مورد تأیید قرار گرفته است و اثر بخشی بالایی دارد. با این وجود، عوارض جانبی سمی مانند اسهال و نوتروپنی تب دار در بیماران تحت درمان با پرتوزوماب شایع است (۴۳،۴۴).

درمان

طبقه بندی سرطان پستان: مرحله بندی سرطان پستان بر اساس چندین پارامتر کلیدی مهم انجام می‌شود

که شامل اندازه تومور، درگیری گره‌های لنفاوی، وجود یا عدم وجود متاستاز به سایر نقاط بدن و نشانگرهای زیستی مانند گیرنده‌های استروژن، گیرنده‌های پروژسترون^{۳۸} و گیرنده فاکتور رشد اپیدمی^{۳۹} می‌شود (۴۵). پس از تشخیص بافت‌شناسی سرطان پستان، ارزیابی نمونه‌های پاتولوژیک از نظر این نشانگرهای زیستی ضروری است تا بهترین روش درمانی انتخاب شده و پیش‌آگهی بیماری تعیین شود (۴۶،۴۷).

مرحله صفر:
این مرحله که به عنوان سرطان غیر تهاجمی شناخته می‌شود شامل کارسینوم داکتال در محل است.
سرطان‌های تهاجمی اولیه (مراحل I، IIa و IIb):
در این مراحل، تومور به بافت‌های اطراف حمله کرده و ممکن است به گره‌های لنفاوی نیز سرایت کرده باشد.
مراحل پیشرفته محلی (IIIa، IIIb و IIIc):
در این مراحل، سرطان به گره‌های لنفاوی یا بافت‌های اطراف گسترش یافته اما هنوز به سایر نقاط بدن متاستاز نداده است.
سرطان متاستاتیک (مرحله چهارم):
در این مرحله، سرطان به سایر اندام‌ها گسترش یافته است. تمامی مراحل مذکور (صفر تا IIIc)، سرطان پستان غیرمتاستاتیک هستند، اما مرحله چهارم به عنوان سرطان متاستاتیک شناخته می‌شود (۴۸،۴۹،۵۰).

مرحله صفر یا کارسینوم داکتال در محل، سرطان پستان غیر تهاجمی

این مرحله اغلب با ماموگرافی شناسایی می‌شود و اگر بدون درمان باقی بماند، تا ۴۰ درصد موارد ممکن است به سرطان پستان تهاجمی تبدیل می‌شود (۴۶،۵۰). کارسینوم داکتال در محل معمولاً

32- Biological treatment

33- amplification

34- Herceptin

۳۵- در سرطان، به مدت زمانی پس از پایان درمان اولیه که بیمار بدون هیچ نشانه یا علائمی از همان سرطان زند می‌ماند گویند

36- LVEF

37- Pertuzumab

38- PR

39- ERBb2



با لامپکتومی^{۴۰} (با هدف ۲ میلی متر حاشیه جراحی)، پرتو درمانی و یا با ماستکتومی^{۴۱} درمان می‌شود (۵۱). پرتو درمانی معمولاً بعد از لامپکتومی ارائه می‌شود و ترکیب این دو روش به عنوان حفظ پستان شناخته می‌شود. هر چند پرتو درمانی ممکن است برای بیمارانی با ضایعات کوچک و درجه پایین به تعویق بیافند ولی برای بیماران تحت درمان با ماستکتومی توصیه نمی‌شود (۴۶). در بیماران با سرطان داکتال در محل که گیرنده استروژن مثبت دارند و بافت پستان باقی مانده است، درمان غدد درون ریز به مدت ۵ سال توصیه می‌شود. این درمان شامل تاموکسیفن برای زنان پیش از یائسگی و تاموکسیفن یا مهار کننده آروماتاز برای زنان پس از یائسگی است (۴۶).

□ مراحل I-III، تهاجمی اولیه و در محل پیشرفته، سرطان پستان غیر متاستاتیک

سرطان پستان غیر متاستاتیک با ترکیبی از درمان‌های سیستمیک و موضعی قبل و بعد از جراحی درمان می‌شود. درمان‌های سیستمیک شامل شیمی درمانی، درمان‌های هورمونی^{۴۲}، ایمونوتراپی^{۴۳} با آنتی بادی‌های مونوکلونال و درمان‌های موضعی شامل جراحی^{۴۴} و پرتو درمانی^{۴۵} است. آزمایش‌های مولکولی به تعیین نیاز به شیمی درمانی کمک می‌کنند و در صورت تجویز درمان ترکیبی، شیمی درمانی باید قبل از درمان هورمونی پس از جراحی انجام شود (۴۶، ۴۹).

□ مرحله چهارم، سرطان پستان متاستاتیک

در سرطان پستان پیشرفته که به استخوان‌ها متاستاز کرده است، استفاده از داروهای خاصی مانند دنوزوماب^{۴۶} و بیس فسفونات‌ها (مانند زولدرونیک اسید^{۴۷} یا پامیدرونات^{۴۸}) نقش مهمی در کاهش اثرات مخرب متاستاز بر روی استخوان دارد. این داروها به پیشگیری از شکستگی و هیپرکلسمی (افزایش غیر طبیعی کلسیم خون) کمک می‌کنند. تقریباً ۶۰ تا ۸۰ درصد از بیماران مبتلا به سرطان پستان پیشرفته با متاستاز استخوانی از این درمان‌ها بهره مند

می‌شوند (۴۶، ۵۲).

در مرحله IV (چهارم) سرطان پستان، متاستاز به سایر اندام‌ها مانند کبد، ریه و مغز شایع است. در این موارد، درمان سیستمیک (شیمی درمانی، درمان هورمونی، درمان هدفمند و غیره) پایه اصلی درمان است. جراحی یا پرتو درمانی پس از درمان سیستمیک ممکن است برای بیمارانی که بار تومور بر کیفیت زندگی آن‌ها تأثیر منفی گذاشته است، مناسب باشد. این روش‌ها به ویژه در مواردی که سرطان به استخوان‌ها، مغز یا سایر اندام‌ها متاستاز کرده است، می‌توانند مفید باشند (۴۵، ۴۶، ۵۳، ۵۴).

□ نتیجه‌گیری

در سال‌های اخیر، تحقیقات گسترده‌ای در زمینه ریسک، پیشگیری و درمان سرطان پستان انجام شده است. سرطان پستان به عنوان شایع‌ترین نوع سرطان در میان زنان شناخته شده است و زندگی میلیون‌ها نفر را تحت تأثیر قرار می‌دهد. عوامل خطر ساز برای ابتلا به سرطان پستان شامل جنسیت مؤنث، چاقی، عدم فعالیت بدنی، الکلیسم، درمان جایگزینی هورمون پس از یائسگی و سابقه خانوادگی می‌شود. پیشگیری اولیه از طریق تغییر در سبک زندگی و اجتناب از عوامل خطر و پیشگیری ثانویه با استفاده از روش‌های غربالگری مانند ماموگرافی و خودآزمایی پستان، نقش مهمی در تشخیص زودرس و کاهش مرگ و میر دارند. با توجه به افزایش شیوع این بیماری در ایران، آگاهی از علائم اولیه و روش‌های غربالگری می‌تواند در پیشگیری و درمان مؤثر باشد. روش‌های درمانی نوین مانند شیمی درمانی هدفمند و داروهای بیولوژیکی، نقش مهمی در کاهش مرگ و میر ناشی از سرطان پستان ایفا کرده‌اند. با این حال، متاستاز همچنان یکی از چالش‌های مهم در درمان سرطان پستان است. بنابراین، تأکید بر پیشگیری اولیه و ثانویه، همراه با توسعه روش‌های درمانی نوین، برای کنترل بهتر و کاهش بار بیماری سرطان پستان ضروری است.

- 40- Lumpectomy
- 41- Mastectomy
- 42- Endocrine therapy
- 43- Immunotherapy
- 44- Surgery
- 45- Radio therapy
- 46- Denosumab
- 47- Zoledronic acid
- 48- Pamidronic acid

References:

- 1- Wilkinson L, Gathani T. Understanding breast cancer as a global health concern. *The British journal of radiology*. 2022;95(1130):20211033.
- 2- Heer E, Harper A, Escandor N, Sung H, McCormack V, Fidler-Benaoudia MM. Global burden and trends in premenopausal and postmenopausal breast cancer: a population-based study. *The Lancet Global Health*. 2020;8(8):e1027-e37.
- 3- Guidelines) NCPriGION. breast cancer. 2024 July 3.
- 4- Tsang JY, Gary MT. Molecular classification of breast cancer. *Advances in anatomic pathology*. 2020;27(1):27-35.
- 5- Goldhirsch A, Winer EP, Coates A, Gelber R, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Annals of oncology*. 2013;24(9):2206-23.
- 6- Yam C, Mani SA, Moulder SL. Targeting the molecular subtypes of triple negative breast cancer: understanding the diversity to progress the field. *The oncologist*. 2017;22(9):1086-93.
- 7- Wendt C, Margolin S. Identifying breast cancer susceptibility genes—a review of the genetic background in familial breast cancer. *Acta Oncologica*. 2019;58(2):135-46.
- 8- Nielsen FC, van Overeem Hansen T, Sørensen CS. Hereditary breast and ovarian cancer: new genes in confined pathways. *Nature Reviews Cancer*. 2016;16(9):599-612.
- 9- Hall JM, Lee MK, Newman B, Morrow JE, Anderson LA, Huey B, et al. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science*. 1990;250(4988):1684-9.
- 10- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018;68(1):7-30.
- 11- Dall GV, Britt KL. Estrogen effects on the mammary gland in early and late life and breast cancer risk. *Frontiers in oncology*. 2017;7:110.
- 12- Brewer HR, Jones ME, Schoemaker MJ, Ashworth AJ, Swerdlow AJ. Family history and risk of breast cancer: an analysis accounting for family structure. *Breast cancer research and treatment*. 2017;165:193-200.
- 13- Sun Y-S, Zhao Z, Yang Z-N, Xu F, Lu H-J, Zhu Z-Y, et al. Risk factors and preventions of breast cancer. *International journal of biological sciences*. 2017;13(11):1387.
- 14- Liu J-Y, Chen T-J, Hwang S-J. The risk of breast cancer in women using menopausal hormone replacement therapy in Taiwan. *International journal of environmental research and public health*. 2016;13(5):482.
- 15- Hormones E, Group BCC. Sex hormones and risk of breast cancer in premenopausal women: a collaborative reanalysis of individual participant data from seven prospective studies. *The lancet oncology*. 2013;14(10):1009-19.
- 16- Soroush A, Farshchian N, Komasi S, Izadi N, Amirfard N, Shahmohammadi A. The role of oral contraceptive pills on increased risk of breast cancer in Iranian populations: a meta-analysis. *Journal of cancer prevention*. 2016;21(4):294.
- 17- Washbrook E. Risk factors and epidemiology of breast cancer. *Women's health medicine*. 2006;3(1):8-14.
- 18- Collaborators Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. 2003.
- 19- Jung S, Wang M, Anderson K, Baglietto L, Bergkvist L, Bernstein L, et al. Alcohol consumption and breast cancer risk by estrogen receptor status: in a pooled analysis of 20 studies. *International journal of epidemiology*. 2016;45(3):916-28.
- 20- Makarem N, Chandran U, Bandera EV, Purekh N. Dietary fat in breast cancer survival. *Annual review of nutrition*. 2013;33(1):319-48.
- 21- Knight JA, Fan J, Malone KE, John EM, Lynch CF, Langhelle R, et al. Alcohol consumption and cigarette smoking in combination: A predictor of contralateral breast cancer risk in the WECARE study. *International journal of cancer*. 2017;141(5):916-24.
- 22- Kispert S, McHowat J. Recent insights into cigarette smoking as a lifestyle risk factor for breast cancer. *Breast Cancer: Targets and Therapy*. 2017:127-32.
- 23- Control CID, Prevention. Cancer screening—United States, 2010. *MMWR: Morbidity & Mortality Weekly Report*. 2012;61(3).
- 24- Barlow WE, Lehman CD, Zheng Y, Ballard-Barbash R, Yankaskas BC, Cutter GR, et al. Performance of diagnostic mammography for women with signs or symptoms of breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2002;94(15):1151-9.
- 25- Dee KE, Sickles EA. Medical audit of diagnostic mammography examinations: comparison with screening outcomes obtained concurrently. *American Journal of Roentgenology*. 2001;176(3):729-33.
- 26- Greenwood HI, Heller SL, Kim S, Sigmund EE, Shaylor SD, Moy L. Ductal carcinoma in situ of the breasts: review of MR imaging features. *Radiographics*. 2013;33(6):1569-88.
- 27- Morrow M, Waters J, Morris E. MRI for breast cancer screening, diagnosis, and treatment. *The Lancet*. 2011;378(9805):1804-11.
- 28- Faruk M. Breast cancer resistance to chemotherapy: When should we suspect it and how can we prevent it? *Annals of Medicine and Surgery*. 2021;70:102793.
- 29- Bozovic-Spasovic J, Azambuja E, McCaskill-Stevens W, Dinh P, Cardoso F. Chemoprevention for breast cancer. *Cancer treatment reviews*. 2012;38(5):329-39.
- 30- Cuzick J, Sestak I, Bonanni B, Costantino JP, Cummings S, DeCensi A, et al. Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: an updated meta-analysis of individual participant data. *The Lancet*. 2013;381(9880):1827-34.
- 31- Yang Y, Pan W, Tang X, Wu S, Sun X. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing the efficacy and safety of anastrozole versus tamoxifen for breast cancer. *Oncotarget*. 2017;8(29):48362.
- 32- Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, Geiger MJ, Grady D, Kornitzer M, et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(2):125-37.
- 33- Cuzick J, Sestak I, Baum M, Buzdar A, Howell A, Dowsett M, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *The lancet oncology*. 2010;11(12):1135-41.
- 34- Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, Coates A, Forbes J, Bliss J, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(3):509-18.
- 35- Lenning PE, Eikesdal HP. Aromatase inhibition 2013: clinical state of the art and questions that remain to be solved. *Endocrine-related cancer*. 2013;20(4):R183.
- 36- Elizalde PV, Russo RIC, Chervo MF, Schillaci R. ErbB-2 nuclear function in breast cancer growth, metastasis and resistance to therapy. *Endocrine-related cancer*. 2016;23(12):T243-T57.
- 37- Cho H-S, Mason K, Ramyar KX, Stanley AM, Gabelli SB, Denney Jr DW, et al. Structure of the extracellular region of HER2 alone and in complex with the Herceptin Fab. *Nature*. 2003;421(6924):756-60.
- 38- Nielsen DL, Andersson M, Kamby C. HER2-targeted therapy in breast cancer. Monoclonal antibodies and tyrosine kinase inhibitors. *Cancer treatment reviews*. 2009;35(2):121-36.
- 39- Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, de Azambuja E, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *The Lancet*. 2017;389(10075):1195-205.
- 40- van Ramshorst MS, van Werkhoven E, Mandjes IA, Schot M, Wesseling J, Peeters M-JTV, et al. Trastuzumab in combination with weekly paclitaxel and carboplatin as neo-adjuvant treatment for HER2-positive breast cancer: the TRAIN-study. *European Journal of Cancer*. 2017;74:47-54.
- 41- Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *Journal of clinical oncology*. 2005;23(19):4265-74.
- 42- Franklin MC, Carey KD, Vajdos FF, Leahy DJ, De Vos AM, Sliwkowski MX. Insights into ErbB signaling from the structure of the ErbB2-pertuzumab complex. *Cancer cell*. 2004;5(4):317-28.
- 43- Loibl S, Jackisch C, Schneeweiss A, Schmatloch S, Aktas B, Denkert C, et al. Dual HER2-blockade with pertuzumab and trastuzumab in HER2-positive early breast cancer: a subanalysis of data from the randomized phase III GeparSepto trial. *Annals of oncology*. 2017;28(3):497-504.
- 44- Von Minckwitz G, Procter M, De Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(2):122-31.
- 45- Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al. *AJCC cancer staging manual*: Springer; 2017.
- 46- Network NCC. *NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer, version 2*. Fort Washington: National Comprehensive Cancer Network. 2014.
- 47- Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, McKernin SE, Carey LA, Fitzgibbons PL, et al. Estrogen and progesterone receptor testing in breast cancer: ASCO/CAP guideline update. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(12):1346-66.
- 48- Network NCC. *NCCN clinical practice guidelines in oncology*. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/ocult.pdf. 2008.
- 49- Trays KP, Cokenakes SE. Breast cancer treatment. *American family physician*. 2021;104(2):171-8.
- 50- Cowell CF, Weigelt B, Sakr RA, Ng CK, Hicks J, King TA, et al. Progression from ductal carcinoma in situ to invasive breast cancer: revisited. *Molecular oncology*. 2013;7(5):859-69.
- 51- Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, Houssami N, Chavez-MacGregor M, Harris JR, et al. Society of Surgical Oncology–American Society for Radiation Oncology–American Society of Clinical Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in ductal carcinoma in situ. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(33):4040-6.
- 52- Baron R, Ferrari S, Russell RGG. Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects. *Bone*. 2011;48(4):677-92.
- 53- Peart O. Metastatic breast cancer. *Radiologic technology*. 2017;88(5):519M-39M.
- 54- Yeo B, Turner NC, Jones A. An update on the medical management of breast cancer. *Bmj*. 2014;348.

