

اثرات استروژن درمانی در زنان یائسه و ارتباط آن با سرطان پستان

دکتر منیره پورجوادی^۱

چکیده

کاهش ترشح استروژن در اکثر خانمهایی که یائسه هستند می تواند منجر به بروز عوارضی بشود که برخی از آنها توسط استروژن درمانی برطرف می شوند. چون نقش استروژن درمانی در افزایش خطر بروز سرطان پستان مورد بحث است، تصمیم گرفته شد که این مسئله مورد بررسی قرار گیرد. لذا ۱۲۲ زن یائسه ای که سن شروع یائسگی آنها ۴۵-۵۵ سال بوده، در محدوده سنی ۴۶-۶۱ سال قرار داشتند، مورد مطالعه قرار گرفتند. این افراد ابتدا به سه گروه تقسیم شدند: گروه اول شامل ۵۵ نفر بود که به مدت ۱-۳ سال تحت هورمون درمانی جانشینی قرار گرفتند (گروه مورد مطالعه). گروه دوم شامل ۵۵ نفر بود که استروژن درمانی نشدند (گروه شاهد). گروه سوم بیماران مبتلا به سرطان پستان بودند (۱۲ نفر). در همگی این افراد حد (Level) سرمی استرادیول در یک آزمایشگاه و با شرایط یکسان اندازه گیری شد. در این تحقیق حد (Level) سرمی استرادیول در گروه اول افزایش یافته و در مقایسه با گروه دوم اختلاف معنی داری را نشان داد ($P < 0.001$) که این اختلاف ۷۵/۶۲٪ بود. بنابراین می توان گفت که استروژن درمانی بعد از یائسگی حد (Level) استرادیول سرم را افزایش می دهد. همچنین حد (Level) سرمی استرادیول در بیماران یائسه مبتلا به سرطان پستان نسبت به خانمهای یائسه سالمی که استروژن دریافت نکرده بودند نیز ۸۵/۶۵٪ بیشتر بود ($P < 0.001$). نتیجه ای که از این تحقیق حاصل می شود این است که در خانمهای یائسه مبتلا به سرطان پستان، حد (Level) استرادیول سرم از خانمهای یائسه سالمی که تحت استروژن درمانی قرار گرفته یا قرار نگرفته اند، بیشتر است.

کلیدواژه ها: ۱- هورمون درمانی جانشینی ۲- استروژن درمانی جانشینی ۳- استروژن
۴- استرادیول ۵- یائسگی ۶- تغییرات یائسگی
۷- سرطان پستان

مقدمه

یائسگی واقعه ای است طبیعی و عبارت است از قطع دائمی قاعدگی به دنبال کاهش عملکرد تخمدانها. در این روند هورمونهای جنسی زنانه کاهش می یابد و در ۸۵٪ از زنان جلوه های (Manifestations) ناشی از کمبود استروژن که در واقع علائم مخصوص دوران یائسگی می باشند، بروز می کنند.

هورمون درمانی در این سنین، برخی از عوارض ایجاد شده را درمان می کند. اما شواهدی وجود دارد که استروژن درمانی، بعد از یائسگی، باعث بروز مشکلاتی از قبیل مشکلات عمومی و متابولیسیمی (Metabolic)، نئوپلازی آندومتر و سرطان پستان می شود (۱۹،۱۱). چون نقش استروژن درمانی و خطر بروز

(۱) دانشیار زنان و زایمان، بیمارستان زنان حضرت زینب دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی مشهد، خیابان آخوندخراسانی، مشهد

ضمناً روش هورمون درمانی جانشینی به این صورت بود که ۰/۶۲۵ میلی گرم استروژن مزدوج (*Conjugated*) به مدت ۲۱ روز تجویز می شد، ۲/۵ میلی گرم پروژسترون هم در ۷ روز آخر درمان با استروژن به دستوردارویی (*Regimen*) اضافه می شد (هیچ کدام از بیماران رحم برداری [*Hysterectomy*] نشده بودند).

یافته‌ها

این تحقیق بر روی ۱۲۲ خانم یائسه ۴۶-۶۱ ساله انجام شد. سن شروع یائسگی (*Menopause*) در این زنان بین ۴۵ تا ۵۵ سال بود. یافته‌های این تحقیق در سه قسمت ارائه می شود:

الف) رابطه حد (*Level*) استرادیول سرم با استروژن درمانی: نمودار ۱ میزان تغییر حد (*Level*) استرادیول سرم را با استروژن درمانی در سنین یائسگی نشان می دهد. تفاوت معنی داری بین دو گروه مورد مطالعه و شاهد وجود دارد (اختلاف میانگین دوگروه ۶۲/۷۵٪ است؛ $P > ۰/۰۰۱$).

نمودار ۲ حد (*Level*) استرادیول سرم را در رابطه با مدت استروژن درمانی نشان می دهد و مشاهده می شود که با افزایش مدت استروژن درمانی حد (*Level*) استرادیول سرمی افزایش می یابد.

ب) رابطه حد (*Level*) استرادیول سرم با سن شروع یائسگی و وزن: نمودار ۳ رابطه سن شروع یائسگی را بر روی غلظت استرادیول سرم نشان می دهد و مشاهده می شود که با افزایش سن شروع یائسگی میزان استرادیول سرم کاهش می یابد. با استفاده از شاخص جرم بدن (*Body mass index [BMI]*) چاق بودن یا نبودن فرد مشخص شد و افرادی که *BMI* آنها بیشتر از ۲۵ بود چاق در نظر گرفته شدند. در این مطالعه ارتباطی بین چاق بودن یا نبودن فرد و افزایش یا کاهش استرادیول سرم به دست نیامد (نمودار ۴).

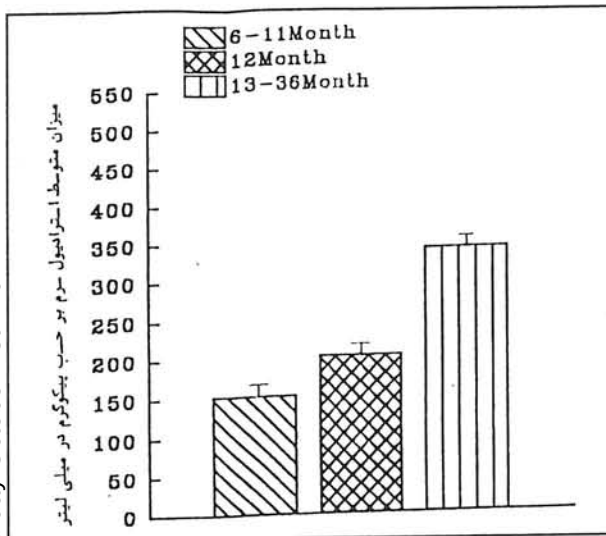
ج) بررسی اثرات استروژن درمانی در زنان یائسه و ارتباط آن با سرطان پستان: نمودار ۵ نشان می دهد که حد (*Level*) استرادیول سرم در زنان یائسه مبتلا به سرطان پستان از خانمهای یائسه سالمی که استروژن درمانی شده اند، بیشتر است (اختلاف میانگین دوگروه ۱۴/۴۱٪ است؛ $P > ۰/۰۰۴$).

سرطان پستان مورد سؤال است، تصمیم گرفته شد که این بررسی جهت پاسخ دادن به این سؤال انجام شود.

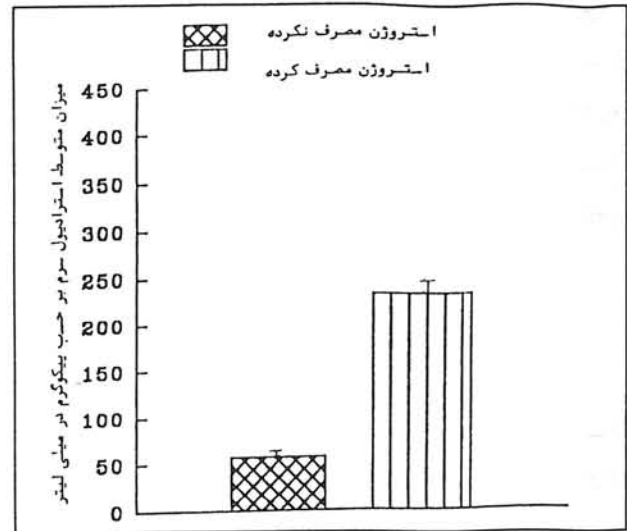
روش بررسی

در این مطالعه، ۱۲۲ خانم یائسه‌ای که طی مدت سه سال (۱۳۷۳-۱۳۷۶) به درمانگاههای بیمارستان زنان حضرت زینب (س) مراجعه کرده بودند، تحت بررسی قرار گرفتند. نمونه گیری از خون وریدی همگی آنها در آزمایشگاه درمانگاه ویژه بیمارستان امام رضا (ع) انجام شد. جهت همه آنها پرسشنامه‌ای شامل خصوصیات فردی از قبیل نام، نام خانوادگی، سن، وزن، شغل، میزان دریافت استروژن خارجی (*Exogenous*) و مدت مصرف آن و ... تنظیم شد. همچنین در مورد داروهای مصرفی و بیماریهایی که ممکن بود در نتایج به دست آمده مؤثر باشند، بررسیهای لازم صورت گرفت. نمونه گیری از سه گروه انجام شد که عبارتند از: (۱) نمونه از خون زنان یائسه‌ای که بعد از یائسگی به مدت ۱-۳ سال استروژن دریافت کرده بودند (گروه مورد مطالعه) (۲) نمونه از خون زنان یائسه‌ای که بعد از یائسگی هیچگونه استروژنی دریافت نکرده بودند (گروه شاهد) (۳) نمونه از خون زنان یائسه‌ای که به سرطان پستان مبتلا بودند.

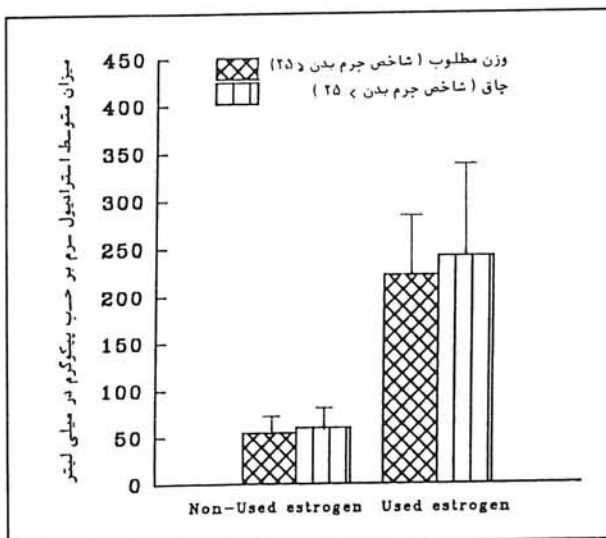
حدود ۱۰-۱۵ میلی لیتر از خون وریدی افراد واجد شرایط گرفته شد و میزان استرادیول سرم آنها به روش رادیوایمونواسی (*RIA*) و با استفاده از کیت‌های استرادیول اندازه گیری شد. روش *RIA* متکی به رقابت بین آنتی ژن نشاندار و آنتی ژن غیرنشاندار در اتصال به پادتن (*Antibody*) اختصاصی است. *RIA* برای تعیین غلظت آنتی ژن بسیار حساس (*Sensitive*) و بسیار ویژه (*Specific*) بوده، از فنون (*Techniques*) استاندارد شده برای تحقیقات و کاربردهای بالینی می باشد. جهت محاسبات آماری، از برنامه کامپیوتری *SPSS-PC+* استفاده شد و برای مقایسه غلظت استرادیول سرم در دو گروه شاهد و مورد مطالعه از آزمون آماری *t* استفاده شد. برای مقایسه اثرات عواملی مثل وزن، سن، مدت مصرف دارو و غیره بر روی غلظت استرادیول سرم و بررسی تغییرات آنها از آزمون آماری تحلیل (*Analysis*) واریانس استفاده شد.



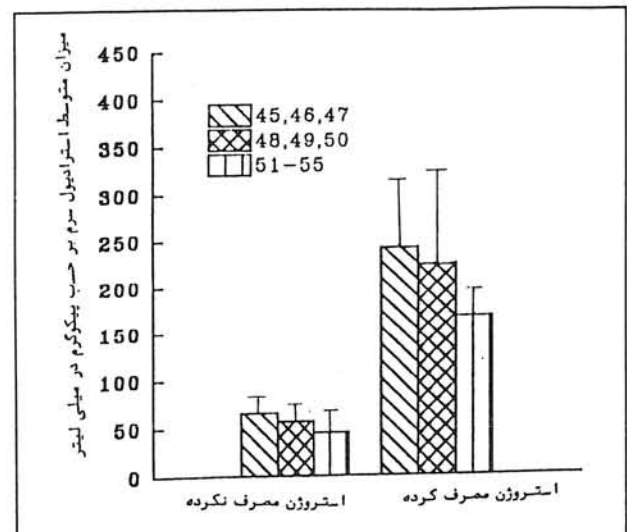
نمودار ۲- مقایسه بین حد استرادیول سرم در گروه مورد مطالعه بر حسب مدت مصرف استروژن. نتایج بر حسب میانگین $\pm$ خطای معیار نشان داده شده‌اند. آزمون تحلیل واریانس یکطرفه نشان می‌دهد که مدت مصرف استروژن روی غلظت استرادیول سرم تأثیر دارد و با افزایش مدت مصرف استروژن، حد (Level) استرادیول سرم افزایش می‌یابد ($P > 0.002$).



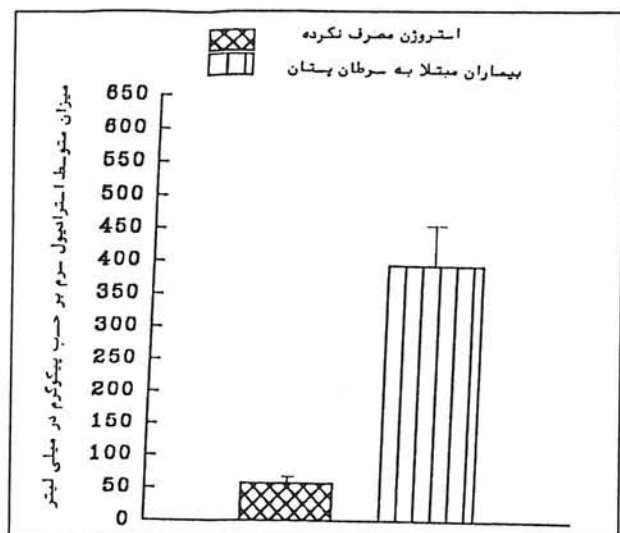
نمودار ۱- مقایسه بین حد (Level) سرمی استرادیول در دو گروه مورد مطالعه و شاهد. نتایج بر حسب میانگین $\pm$ خطای معیار، نشان داده شده‌اند. هر گروه از ۵۵ نفر تشکیل شده است. آزمون t نشان می‌دهد که مصرف استروژن در سنین یائسگی روی حد (Level) سرمی استرادیول تأثیر دارد و تفاوت حد سرمی استرادیول در خانمهایی که در سنین یائسگی استروژن درمانی شده‌اند (گروه مورد مطالعه) نسبت به خانمهای یائسه‌ای که در سنین یائسگی استروژن درمانی نشده‌اند (گروه شاهد) از نظر آماری معنی‌دار است (اختلاف میانگین دو گروه ۷۵/۶۲٪ است: $P > 0.001$).



نمودار ۴- مقایسه بین حد استرادیول سرم در دو گروه مورد مطالعه و شاهد. بر حسب شاخص جرم بدن (BMI). نتایج بر حسب میانگین $\pm$ خطای معیار نشان داده شده‌اند. آزمون تحلیل (Analysis) واریانس دو طرفه نشان می‌دهد که مصرف استروژن در گروه مورد مطالعه باعث افزایش حد (Level) سرمی استرادیول می‌شود و اختلاف غلظت استرادیول سرم در دو گروه مورد مطالعه و شاهد معنی‌دار است ($P > 0.001$). ارتباطی بین BMI و حد استرادیول سرم به دست نیامد ($P < 0.05$).



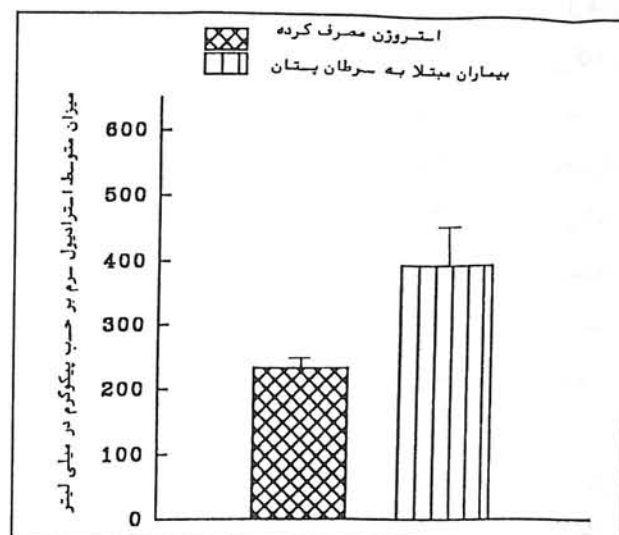
نمودار ۳- مقایسه بین حد (Level) سرمی استرادیول در دو گروه مورد مطالعه و شاهد بر حسب سن شروع یائسگی. نتایج بر حسب میانگین $\pm$ خطای معیار نشان داده شده‌اند. آزمون تحلیل واریانس دو طرفه نشان می‌دهد که مصرف استروژن در گروه مورد مطالعه باعث افزایش حد (Level) استرادیول سرم می‌گردد و اختلاف غلظت استرادیول سرم در دو گروه مورد مطالعه و شاهد معنی‌دار است ($P > 0.001$). همچنین مشاهده می‌شود که سن شروع یائسگی روی حد (Level) استرادیول سرم در دو گروه مورد مطالعه و شاهد از نظر آماری تأثیر دارد و با افزایش سن شروع یائسگی حد (Level) استرادیول سرم کاهش می‌یابد.



نمودار ۶- مقایسه بین حد (Level) استرادیول سرم خانمهای یائسه مبتلا به سرطان پستان و خانمهای یائسه سالمی که پس از یائسگی استروژن مصرف نکرده‌اند. نتایج بر حسب میانگین $\pm$ خطای معیار نشان داده شده‌است. آزمون t نشان می‌دهد که اختلاف حد (Level) سرمی استرادیول در بیماران سرطانی نسبت به خانمهای یائسه سالمی که پس از یائسگی استروژن درمانی نشده‌اند معنی‌دار می‌باشد (اختلاف میانگین دو گروه ۸۵/۶۵٪ است؛ $P > 0.001$).

(Follicles) مو قادرند استرون تولید کنند^(۱۳). استرون عمده‌ترین استروژن تولیدشده در دوران یائسگی (Postmenopausal periods) می‌باشد. این هورمون در اثر آروماتیزه (Aromatized) شدن آندروژن‌هایی که به طور عمده از غده فوق کلیوی و به مقدار کمتر از تخمدانها ترشح می‌شوند، در بافت‌های سطحی بدن و بخصوص بافت چربی تولید می‌شود^(۱۹،۱۱).

امروزه می‌دانیم که حد (Level) استرادیول سرم در سالهای قبل از یائسگی کاهش تدریجی ندارد و تا زمانی که رشد کیسکهای (Follicles) تخمدانی متوقف نشده، در محدوده طبیعی باقی می‌ماند. حد (Level) استرادیول در دوران یائسگی (Postmenopausal periods) حدود ۱۰-۲۰ پیکوگرم در میلی‌لیتر می‌باشد. در این دوران قسمت اعظم استرادیول از تبدیل محیطی استرون به وجود می‌آید^(۱۹،۱۱). به قطع شدن دائمی قاعدگی بعد از قطع فعالیت تخمدانها، یائسگی می‌گویند^(۱۱). در ایالات متحده آمریکا بیش از ۳۰٪ از زنان،



نمودار ۵- مقایسه بین حد (Level) استرادیول سرم خانمهای یائسه مبتلا به سرطان پستان و خانمهای یائسه سالمی که پس از یائسگی استروژن مصرف کرده‌بودند. نتایج بر حسب میانگین $\pm$ خطای معیار نشان داده شده‌است. آزمون t نشان می‌دهد که اختلاف حد (Level) سرمی استرادیول در بیماران سرطانی نسبت به خانمهای یائسه سالمی که از استروژن استفاده کرده‌اند معنی‌دار می‌باشد (اختلاف میانگین دو گروه ۴۱/۱۴٪ است؛ $P > 0.004$).

نمودار ۶ نشان می‌دهد که حد (Level) سرمی استرادیول در خانمهای یائسه مبتلا به سرطان پستان از خانمهای سالمی که در سنین یائسگی استروژن درمانی نشده‌بودند بیشتر است (اختلاف میانگین در دو گروه ۸۵/۶۵٪ است؛ $P > 0.001$).

بحث

استرادیول هورمون اصلی زنانه در سنین باروری است. استرادیول پس از ترشح از تخمدانها به سرعت اکسید شده، به استرون تبدیل می‌شود. در گردش خون بین استرادیول و استرون تعادلی شیمیائی برقرار است. استرون می‌تواند در اثر هیدرات‌سازی (Hydration) تبدیل به استریول شود. استروژن اصلی و قوی در زن ۱۷- بتا استرادیول است که قدرت استروژنی آن ۱۲ برابر استرون و ۸۰ برابر استریول است. ساخت استروژن‌ها محدود به تخمدانها نیست. جفت، غده فوق کلیوی، کبد، بافت‌های چربی، عضلات اسکلتی و پیازهای

یائسه هستند و این درصد در حال افزایش است. به همین دلیل، اهمیت مسائل طبی و روانی یائسگی اخیراً مورد توجه قرار گرفته است^(۱۱). در حیات بیشتر زنانی که عمر طولانی دارند، یائسگی امری مسلم است. سن شروع یائسگی (Menopause) در زنان اروپائی ۵۰-۵۵ سال می باشد^(۱۹،۱۶). متوسط سن شروع یائسگی ۵۱ سال می باشد. در این زمان، با اتمام کیسکهای (Follicles) تخمدانی که می توانند به گوناودتروپین ها پاسخ بدهند، تولید دوره ای (Cyclic) استروژن قطع می شود. به دنبال شروع یائسگی، دوره ای از خاموشی نسبی تخمدانها ایجاد می شود که ثلث زندگی یک زن را تشکیل می دهد^(۱۱). یائسگی یک بیماری نیست اما می تواند با ناراحتی و رنج همراه باشد. در این زمان، کیفیت زندگی کاهش می یابد و قطع قاعدگی که آشکارترین علامت قطع عملکرد تخمدانهاست به وقوع می پیوندد. در دوران یائسگی مشکلاتی مثل پوکی استخوان (Osteoporosis)، بیماری عروق تاجی قلب (Coronary heart disease)، علائم وازوموتور (گرگرفتگی)، اختلالات خواب، تغییرات مهبل و دستگاه ادراری و تغییرات دستگاه اعصاب مرکزی (مثل تغییراتی در حافظه و تمرکز) نیز ایجاد می شود^(۱۹،۱۷،۱۱).

کمبود استروژن بیشتر به عنوان یک واقعه طبیعی (Physiologic) در نظر گرفته می شود، نه یک واقعه مرضی (Pathologic). این کمبود را می توان با درمان جایگزینی برطرف کرد. درمان جایگزینی با استروژن باید به تمام زنان یائسه ای که ممنوعیت مصرف آن را ندارند توصیه شود. البته استروژن درمانی کاملاً بی خطر نیست و حساسیت بعضی از بافتها به استروژن خطرات بالقوه استروژن درمانی را به وجود می آورد. مثلاً شواهدی وجود دارد که نشان می دهد استروژن درمانی در سنین یائسگی، خطر ایجاد سرطان آندومتر و سرطان پستان و احتمالاً خطر بیماریهای ترومبوآمبولیک را افزایش می دهد^(۱۶،۱۱). با افزودن پروژسترون به برنامه درمان جایگزینی استروژن، خطر سرطان آندومتر کاهش می یابد زیرا پروژسترون بر خلاف استروژن رشد آندومتر را کاهش می دهد و با القاء آنزیمی در سلول های هدف باعث تبدیل استرادیول به متابولیت خود یعنی استرون سولفات می شود. در نتیجه،

پروژسترون از تعداد گیرنده های استروژن در هسته سلول های آندومتر و همچنین دسترسی سلول به استرادیول قوی می کاهد. این مطلب در مورد سرطان پستان هنوز تأیید نشده است^(۱۱). ممکن است خطر ایجاد سرطان پستان با طول مدت مصرف استروژن در ارتباط باشد. خطر ایجاد سرطان پستان در اثر استروژن درمانی، در زنان یائسه ای که بیش از ۱۰ سال هورمون دریافت کرده اند ۱/۵ برابر می شود^(۱۱،۱۶) ولی اکثر مطالعات، از جمله دو مطالعه آینده نگری که در انگلستان انجام شده است، نشان می دهند در زنانی که در سنین باروری قرار دارند و از قرصهای جلوگیری از حاملگی استفاده می کنند، حتی پس از استفاده طولانی مدت از این قرصها، خطر بروز سرطان پستان افزایش نمی یابد^(۱۱،۱۶،۴). سرطان پستان در ایالات متحده شایعترین بدخیمی در زنان است. در ایالات متحده حدود ۱۱٪ از زنان، یا یک نفر از هر نه نفر زن، در طول عمرشان دچار سرطان پستان می شوند و حدود دوسوم از سرطانهای پستان پس از یائسگی رخ می دهد^(۱۰). پس از سرطان ریه، سرطان پستان دومین علت مرگ از سرطان در زنان می باشد^(۱۱). حدود ۷۵-۸۰٪ از سرطانهای پستان در سنین بیشتر از ۵۰ سال تشخیص داده می شوند و کلاً خطر ایجاد سرطان پستان با افزایش سن، افزایش می یابد^(۱۶). در ضمن، میزان بروز سرطان پستان در بستگان زنان مبتلا به این سرطان از جمعیت عادی (General population) بیشتر است^(۱۱). برداشتن تخمدانها قبل از ۳۵ سالگی، خطر سرطان پستان را تا حدود ۷۰٪ کاهش می دهد^(۱۹،۴). استروژن درمانی طولانی مدت در دوران یائسگی (Postmenopausal periods)، خطر سرطان پستان را افزایش می دهد. به همین دلیل بهتراست در این دوران استروژن به طور دوره ای، با دوز کم و همراه با پروژسترون داده شود.

افراد مورد مطالعه در تحقیق حاضر به مدت ۱-۳ سال استروژن دوره ای همراه پروژسترون مصرف کرده بودند. در این افراد حد (Level) استرادیول سرم در مقایسه با خانمهای یائسه ای که استروژن درمانی نشده بودند، بیشتر بود (نمودار ۱). در مطالعه مشابهی که توسط Snabes و همکاران^(۱۸) در آمریکا صورت گرفت، ۳۱ خانم یائسه با میانگین سنی ۵۹ سال برای ۱۲ هفته استروژن درمانی شدند و مشخص شد که

بیشتر است^(۲). در مطالعه‌ای که در آمریکا انجام شده^(۷)، نشان داده شده است که استروژن درمانی ممکن است روش درمانی بی‌خطری باشد. این درمان حتی در بیمارانی که قبلاً به سرطان پستان مبتلا شده و درمان شده‌اند نیز ممکن است بی‌خطر باشد. همچنین نشان داده شده است که افزودن پروژستین‌ها به این برنامه درمانی ممکن است موجب کاهش عود سرطان و مرگ شود. در نتایج حاصل از یک بررسی که در سال ۱۹۹۶ در آمریکا صورت گرفته است^(۵)، نقش استروژن در سبب‌شناسی (Etiology) انواع سارکوم‌ها ناشناخته اعلام شده است. در مطالعه دیگری که در آمریکا انجام شده است^(۱۴)، نشان داده شده است که حد (Level) استرادیول سرم در افراد مبتلا به سرطان پستان از افراد سالم بیشتر است که این امر با نتایج مطالعه حاضر مطابقت دارد.

با توجه به مطالعات گوناگون و یافته‌های متعدد، می‌توان گفت که استروژن درمانی در سنین یائسگی کاملاً بی‌خطر نیست اما مزایای آن تا حدی از خطرات آن بیشتر است^(۱۱). ذکر این نکته ضروری است که از مطالعات همه‌گیرشناختی‌ای (Epidemiological) که تاکنون برای کشف ارتباط بین هورمون درمانی در دوران یائسگی (Postmenopausal periods) و سرطان پستان صورت گرفته است، نتایج قاطعی حاصل نشده است^(۱۹). ولی آنچه مسلم است و در مقالات متعدد به چشم می‌خورد این است که حد (Level) استروژن داخلی (Endogenous) در بیماران مبتلا به سرطان پستان بسیار زیاد است. در مطالعه حاضر نیز مشاهده شد که حد (Level) استرادیول سرم در مبتلایان به سرطان پستان هم از خانمهای یائسه‌ای که استروژن درمانی شده‌اند و هم از خانمهای یائسه‌ای که استروژن درمانی نشده‌اند بسیار بیشتر است.

تقدیر و تشکر

در اینجا لازم می‌دانم که از همکار محترم سرکار خانم دکتر امیره نجات‌شکوهی، دانشیار محترم بیوشیمی دانشگاه علوم پزشکی مشهد، که در بررسی آزمایشگاهی همکاری نموده‌اند و سرکار خانم دکتر زهرا آماده، فارغ‌التحصیل دکتری داروسازی از دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی مشهد تشکر و قدردانی کنم.

حد (Level) استرادیول سرم، به طور مشخصی، در طول مدت استروژن درمانی افزایش می‌یابد. در مطالعه دیگری^(۳)، ۸۵ زن یائسه به مدت یکسال تحت استروژن درمانی قرار گرفتند. حد (Level) استرادیول سرم این افراد قبل و بعد از درمان اندازه‌گیری شد و مشخص شد که این حد در طی استروژن درمانی افزایش می‌یابد.

در تحقیق حاضر، رابطه بین حد (Level) استرادیول سرم و طول مدت استروژن درمانی نیز مورد مطالعه قرار گرفت و نتیجه گرفته شد که با افزایش طول مدت استروژن درمانی، حد (Level) سرمی استرادیول افزایش می‌یابد (نمودار ۲). در ضمن، اثر سن شروع یائسگی بر روی حد (Level) استرادیول سرم نیز مطالعه شد (نمودار ۳) و نتیجه گرفته شد که با افزایش سن شروع یائسگی، حد (Level) استرادیول سرم کاهش می‌یابد. این نتایج با نتایج به دست آمده در مطالعات انجام شده بین‌المللی مطابقت دارد (۱۲، ۹، ۵، ۱).

در این مطالعه ارتباط بین BMI و حد (Level) سرمی استرادیول نیز مورد مطالعه قرار گرفت اما ارتباط چشمگیری بین این دو عامل به دست نیامد (نمودار ۴). در مطالعه‌ای که توسط Bancroft و همکاران^(۱۱) انجام شد، نتیجه گرفته شد که حد (Level) سرمی استرادیول با BMI نسبت معکوس دارد یعنی در افراد چاق مورد مطالعه، حد (Level) سرمی استرادیول کمتر از دیگران بود. اما در مطالعه دیگری که توسط Genuzzani و همکاران^(۸) انجام شد، ارتباط مهمی بین BMI و حد (Level) استرادیول پلاسما مشاهده نشد.

در این تحقیق حد (Level) سرمی استرادیول افراد سالم با بیماران مبتلا به سرطان پستان مقایسه شد و نتیجه گرفته شد که میانگین حد (Level) سرمی استرادیول در زنان یائسه سالمی که استروژن درمانی شده بودند از زنان یائسه مبتلا به سرطان پستان ۴/۴۱٪ کمتر است (نمودار ۵). همچنین نتیجه گرفته شد که میانگین حد (Level) سرمی استرادیول در زنان یائسه سالمی که استروژن درمانی نشده بودند، از زنان یائسه مبتلا به سرطان پستان ۶۵/۸۵٪ کمتر است. در مطالعه مشابهی که در ایتالیا انجام شد نشان داده شد که حد (Level) استرادیول سرم در بیماران مبتلا به سرطان پستان به طور چشمگیری از افراد سالم

منابع

- 1) Bancroft J, Cawood EH: Androgens and the menopause. A study of 40-60 years old women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 45(5): 577-8, 1996.
- 2) Berrino F, Muti P, Micheli A, et al: Serum sex hormone levels after menopause and subsequent breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 88(5): 291-6, 1996.
- 3) Castelo BC, Martinez D, Osaba MJ, et al: Circulating hormone level in menopausal women receiving different hormone replacement therapy regimens. *J Reprod Med* 40(8): 556-60, 1995.
- 4) Connor EB: Hormone replacement and cancer. In: Khaw KT: *Hormone Replacement Therapy*. New York: Livingstone Company, 1992. p 349.
- 5) Dennerstein L, Dudle EC, Hopper JL, Burger H: Sexuality hormones and the menopausal transition. *Maturitas* 26(2): 83-93, 1997.
- 6) Douglas PS: Coronary artery disease in women. In: Braunwald E: *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1997. p 704-14.
- 7) Gambrell RD: Hormone replacement therapy and breast cancer risk. *Arch Fam Med* 5(6): 341-8, 1996.
- 8) Genuzzani AD, Petraglia F, et al: Growth hormone releasing hormone induced growth hormone response in hypothalamic amenorrhea. Evidence of altered central neuromodulation. *Fertil Steril* 65(5): 935-8, 1996.
- 9) Halerz Nowakowska B: Effect of ovariectomy and natural menopause on levels of selected pituitary hormones, 17-beta estradiol and lipid profile in blood serum. *Ginekol Pol* 66(10): 553-60, 1995.
- 10) Hulka BS: Epidemiology of susceptibility to breast cancer. *Prog Clin Biol Res* 159-74, 1996.
- 11) Hurd WW: Menopause. In: Berek JS, Adashi E, Hillard PA: *Novak's Gynecology*. 12th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996. p 981-1011.
- 12) Khaw KT: Epidemiology of the menopause. In: Khaw KT: *Hormone Replacement Therapy*. New York: Livingstone Company, 1992. p 250-7.
- 13) McOlivery RW, Goldstein GW: *Biochemistry: A Functional Approach*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1983. p 734.
- 14) Pasqualini JR, Chetrite G, et al: Concentrations of estron, estradiol and estron sulfate and evaluation of sulfatase and aromatase activities in pre- and postmenopause breast cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 81(4): 1460-4, 1996.
- 15) Schwart SM, Weiss NS, Daling JR, et al: Exogenous sex hormone use, correlate of endogenous hormones levels, and the incidence of histologic types of sarcoma of uterus. *Cancer* 77(4): 717-24, 1996.
- 16) Smith BL: The breast. In: Ryan KJ, Berkowitz RB, Barbier RL: *Kistner's Gynecology. Principles and Practice*. 6th ed. 1995; pp 224-50.
- 17) Smith HD, Cmmerer Doak DN, Barbo DM: Hormone replacement therapy in the menopause. *Cancer J Clin* 46(6): 343-63, 1996.
- 18) Snabes MC, Herd JA, Schuyler N, et al: Normal postmenopausal women physiologic estrogen replacement therapy fails to improve exercise tolerance. A randomized double-blind placebo controlled, crossover trial. *Am J Obstet Gynecol* 175(1): 110-14, 1996.
- 19) Speroff L, Glass RH, Kase NG: The breast & menopause and postmenopausal hormone therapy. In: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins. pp 543-9, 1994.
- 20) Thacker HL: Menopause. *Prim Care* 24(1): 205-21, 1997.

ESTROGEN REPLACEMENT THERAPY IN POSTMENOPAUSAL WOMEN AND BREAST CANCER

M. Pourjavad, MD¹

ABSTRACT

Low levels of endogenous estrogens in postmenopausal women lead to several clinical problems. Some of these problems can be resolved by estrogen replacement therapy. The role of estrogen therapy in increasing the risk of breast cancer has not been well known yet. So, it was decided to study this controversial issue. In this study, 122 postmenopausal women, ranging in age from 46 to 61 years, were evaluated. They were divided into three groups. (1) 55 cases who received hormone replacement therapy (HRT) for 1-3 years (study group) (2) 55 individuals who did not receive HRT (control group) (3) 12 cases with known breast cancer. In all of them, serum levels of estradiol was measured in the same laboratory, with the same method. The serum estrogen level was higher in the first group (75.62%, $P < 0.001$) as compared with the second. It was also shown that serum estrogen level in postmenopausal women with breast cancer is higher than first group (41.14%, $P < 0.004$). This level was also higher than second group (85.65%, $P < 0.001$). It can be concluded that serum estrogen level in postmenopausal women with breast cancer is higher than serum estrogen level in healthy postmenopausal women, whether they had received estrogen replacement therapy or not.

Key Words: 1) Hormone replacement therapy

3) Estrogen

5) Menopause

7) Climacteric

2) Estrogen replacement therapy

4) Estradiol

6) Postmenopausal period

8) Breast neoplasm

1) Associate Professor of Obstetrics and Gynecology, Hazrat-e Zeinab Hospital, Mashhad University of Medical Sciences and Health Services, Akhund-e Khorasani Avenue, Mashhad, Iran