

Assessment of Hormonal Changes Due to Contraception Pills as a Breast Cancer Risk Factor in Najaf, Iraq

Makarim Hisham Mohammed,¹ Salam Abbas Olewi,² Mohammed Abdulrazzaq Assi^{3*}

¹Department of Pharmacy, Kufa Technical Institute, Al-Furat Al-Awsat Technical University, Al-Kufa, Iraq

²Department of Nursing, Kufa Technical Institute, Al-Furat Al-Awsat Technical University, Al-Kufa, Iraq

³Department of Community Health, College of Health and Medical Techniques/ Kufa, Al-Furat Al-Awsat Technical University, Al-Kufa, Iraq

Receive: 2022/03/13
Accepted: 2022/06/30

*Corresponding Author:
razaq_assi@yahoo.com

Ethics Approval:
Not applicable

Abstract

Introduction: Breast cancer is a multifactorial disease, and steroid hormones, especially estrogens and progesterone, are among the most important risk factors. Some conditions such as pregnancy, early menarche, late age at first full-term pregnancy, and use of oral contraceptive pills (OCPs), which increase the risk of estrogen exposure, also increase the risk of breast cancer. This study aimed to evaluate OCP use-related hormonal changes as a risk factor for breast cancer in young women in Najaf.

Methods: This cross-sectional study was conducted on 75 breast cancer patients and 25 healthy women between January and June 2021 at Al-Sader Teaching Hospital and the Middle Euphrates Cancer Center in Najaf city, Iraq. After obtaining written informed consent, the researchers drew 5 ml of venous blood from each participant and analyzed the samples using the cobas® e 411 analyzer. Estrogen and progesterone serum levels were measured to evaluate the relationship between the use of OCPs and breast cancer.

Results: The mean serum level of estrogen in breast cancer patients with and without a history of OCP use (159.80 pg/ml 168.23 pg/ml, respectively) was significantly higher compared with the control group (95.48 pg/ml). The mean serum levels of progesterone in patients with and without a history of OCP use were 4.9 and 4.12 pg/ml, respectively, which in users was higher than in the control group (4.3 pg/ml, $P = 0.01$).

Conclusion: This study found that using OCPs was associated with a higher risk for breast cancer. This issue can be considered in health policies to control breast cancer incidence.

Keywords: Progesterone, Estrogen, Breast Cancer, Oral Contraceptive Pill, Iraq

Introduction

Breast cancer is the most common cancer in women and a major public health problem, with about 2.3 million new patients worldwide by 2020 (1). Estrogens are thought to play a role in breast cancer by stimulating the transcription of hormone receptors that lead to cell proliferation (2). Defining progesterone's role in breast cancer isolation from other hormones is challenging. Progesterone receptor isoforms are mainly induced in response to estrogen-mediated transcriptional mechanisms but can also be expressed independently (3).

The association between breast cancer incidence and oral contraceptive pills (OCPs), which mainly combine estrogen and progesterone, has long been a concern, and research findings are not conclusive. The present study aimed to evaluate OCP-related changes in serum estrogen and progesterone levels as breast cancer risk factors in Najaf city.

Material and Methods

This cross-sectional study was conducted on 75 breast cancer patients and 25 healthy women between January and June 2021 at Al-Sader Teaching Hospital and the Middle Euphrates Cancer Center in Najaf city, Iraq. Inclusion criteria included a person's consent for participating in the

study and having pathologically confirmed breast cancer. Healthy females with no history of breast cancer or benign breast disease were considered the control group. Informed written consent was obtained from all participants before the study. Demographic data were collected using a checklist. Five milliliters of venous blood was drawn from each person to measure serum estrogen and progesterone levels as study outcomes. Samples collected were assessed using the cobas® e 411 analyzer. To compare serum hormone levels, we divided breast cancer patients into two categories of users and non-users of OCP. ANOVA and post hoc tests assessed between-group differences in serum hormone levels. Demographic variables were compared between the two groups by the chi-square test. The statistical significance level of 0.05 was considered.

Results

This study evaluated 75 women with untreated breast cancer with a recent diagnosis and 25 healthy individuals. In both groups, most women were 50-65 years old and married. In the group of patients, the educational level of under diploma (65.33%) and in the control group, diploma and higher (68%) were more frequent (Table 1).

Table 1: Demographic characteristics of participants and comparison between groups

Demographic variables		Breast cancer group	Control group	P value
		N (%)	N (%)	
Marital status	Single	14 (18.66)	7 (28)	0.379
	Married	61 (81.34)	18 (72)	
Age	<40	28 (37.33)	7 (28)	0.207
	41-50	17 (22.67)	5 (20)	
	50-65	30 (40.00)	13 (52)	
Education level	Under diploma	49 (65.33)	8 (32)	0.01
	Diploma and higher	26 (34.67)	17 (68)	

As shown in Table 2, mean serum estrogen and progesterone levels across the study groups were significantly different ($P < 0.05$). Mean estrogen levels for OCP-user breast cancer patients (159.8 ± 10.7) and non-OCP-user (168.23 ± 9.45) patients were higher compared with the control group (95.48 ± 8.46) ($P = 0.01$ and $P = 0.03$,

respectively). There was a significant difference in the mean progesterone level only between patients who used OCP and the control group ($P = 0.01$) (Figure 1).

Mean estrogen and progesterone levels were highest in the age group of 25 to 35 years and lowest in the age group of 56 to 65 (Table 3).

Table 2: Mean serum estrogen and progesterone levels and comparison among groups

Hormone	Breast cancer		Control N=25	P value	P values†		
	Non-users of OCP N=45	Users of OCP N=30			Non-users vs. Users	Non-users vs. Control	Users vs. Control
Progesterone (pg/ml)	4.12 ± 0.05	4.9 ± 0.03	4.3 ± 0.04	<0.05	0.61	0.03^*	0.01^*
Estrogen (pg/ml)	168.23 ± 9.45	159.8 ± 10.7	95.48 ± 8.46	<0.05	0.23	0.03^*	0.01^*

† Indicate the post hoc test

breast cancer patients who used OCP and the control group

Table 3: Mean serum levels of progesterone and estrogen in different age groups of breast cancer patients

Age group	Progesterone (pg/ml)	Estrogen (pg/ml)
	Mean \pm SD	Mean \pm SD
25-35 y	4.5 ± 0.22	163.23 ± 12.23
36-45 y	4.3 ± 0.15	154.12 ± 10.4
46-55 y	3.8 ± 0.45	149.5 ± 12.7
56-65 y	2.9 ± 0.21	147.4 ± 11.8

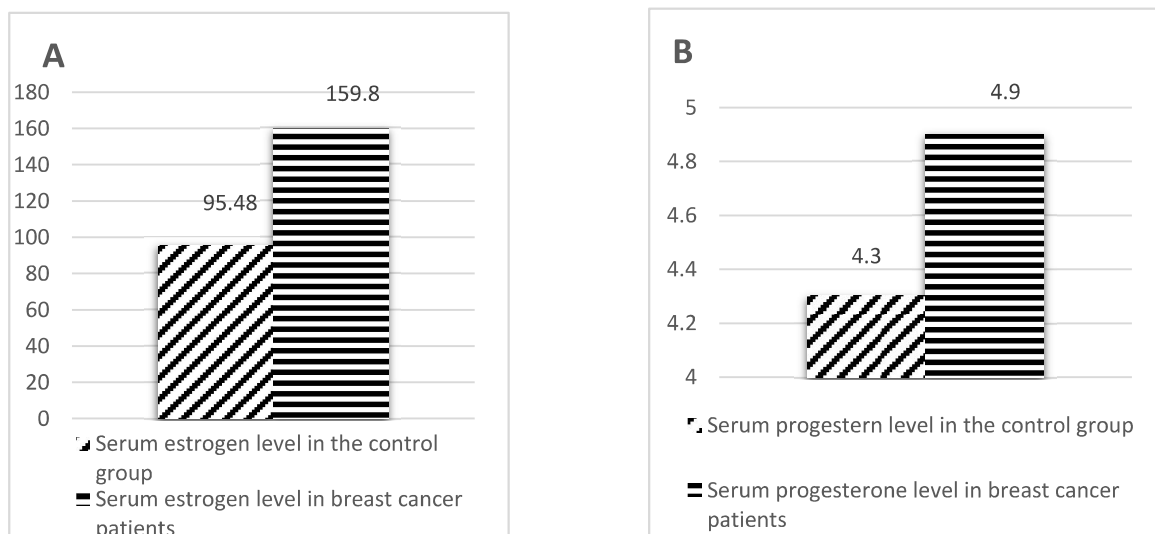


Figure 1: Comparison of mean estrogen (A) and progesterone (B) levels between

Discussion

The results showed that estrogen levels were higher in breast cancer patients, both in users, and non-users of OCPs, than in the control group. Estrogen contributes to tumorigenesis by encouraging cell proliferation in the presence of mutations or by raising the possibility of mutations that govern mammary cell proliferation and differentiation, which might play a part in the progress of breast cancers. Another proposed mechanism is estrogen metabolism, which can produce oxidative stress and contribute to the progression of breast cancer (4). OCPs are a combination of estrogen and progesterone that may elevate estrogen levels and increase the risk of breast cancer (5). A study determined that breast cancer risk was higher by 1.19 times in the users of OCPs, and that the risk was higher for women who had given birth compared with nulliparous women (6). Factors like physical activity and BMI can modify the risk of breast cancer related to using OCPs; hence, providing medical and nutritional counseling and lifestyle modifications to decrease the risk of breast cancer before prescription OCPs is advised.

In this study, we found that serum progesterone level was significantly higher in breast cancer patients who used OCPs than in the control group ($P=0.01$). Another study of 405 breast cancer patients and 495 healthy people indicated that the

risk of breast cancer increased in people with higher progesterone levels. Breast cancer risk was lower in participants with high circulating progesterone and low estradiol levels. In contrast, the risk of breast cancer was elevated in people with higher circulating progesterone and estradiol levels (7). It seems progesterone and estrogen act as signals for cell proliferation in the breast tissue, so OCPs with the combination of progesterone and estrogen can increase the risk of breast cancer. Duration of OCP use is an important factor in modifying breast cancer risk. Rosenberg et al. reported a 2.5-fold increase in the risk of breast cancer in recent users of OCPs with a history of 10 years or more (8). The association between the duration of OCP use and the level of measured hormones was not evaluated, which was our study's limitation, so future studies should consider the period of use and other modifying factors.

Conclusion

There was a positive association between breast cancer and OCP use, which was confirmed by increased serum levels of estrogen and progesterone. Therefore, using hormonal contraceptive pills is associated with a higher chance of breast cancer. This issue can be considered in health policies to control breast cancer incidence.

References

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021; 71(3):209-49.
2. Chaudhary M, Bhat P, Wankhede V, Aagja J, Rathva D, Ahir T. Clinicopathological study

- of benign breast diseases a study of 50 cases. *International Surgery Journal*. 2021; 8(5):1462-5.
3. Lange CA. Challenges to defining a role for progesterone in breast cancer. *Steroids*. 2008; 73(9-10):914-21.
 4. Yue W, Wang JP, Li Y, Fan P, Liu G, Zhang N, et al. Effects of estrogen on breast cancer development: Role of estrogen receptor independent mechanisms. *International journal of cancer*. 2010; 127(8):1748-57.
 5. Soroush A, Farshchian N, Komasi S, Izadi N, Amirifard 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.
 6. Kahlenborn C, Modugno F, Potter DM, Severs WB, editors. Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: a meta-analysis. *Mayo Clinic Proceedings*; 2006: Elsevier.
 7. Trabert B, Bauer DC, Buist DS, Cauley JA, Falk RT, Geczik AM, et al. Association of circulating progesterone with breast cancer risk among postmenopausal women. *JAMA network open*. 2020; 3(4):e203645-e.
 8. Rosenberg L, Boggs DA, Wise LA, Adams-Campbell LL, Palmer JR. Oral contraceptive use and estrogen/progesterone receptor-negative breast cancer among African American women. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*. 2010; 19(8):2073-9.

بررسی تغییرات هورمونی ناشی از قرص‌های پیشگیری از بارداری به عنوان عامل خطر سرطان پستان در شهر نجف

مکاریم هیشام محمد^۱، سلام عباس الیوی^۲، محمد عبدالرزاق عاصی^۳

^۱دپارتمان دارویی، موسسه فنی کوفه، دانشگاه فنی الفرات الاوسط، کوفه، عراق
^۲دپارتمان پرستاری، موسسه فنی کوفه، دانشگاه فنی الفرات الاوسط، کوفه، عراق
^۳دپارتمان بهداشت جامعه، کالج بهداشت و درمان، موسسه فنی کوفه، دانشگاه فنی الفرات الاوسط، کوفه، عراق

چکیده

تاریخ ارسال: ۱۴۰۰/۱۲/۲۲

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۴/۰۹

* نویسنده مسئول:

razaq_assi@yahoo.com

مقدمه: سرطان پستان یک بیماری چند عاملی است و هورمون‌های استروئیدی خصوصاً استروژن‌ها و پروژسترون یکی از مهمترین عوامل خطر آن می‌باشند. شرایطی مانند بارداری، قاعدگی زودرس، باروری در سنین بالاتر و استفاده از قرص‌های پیشگیری از بارداری که خطر مرتبط با قرار گرفتن در معرض استروژن را افزایش می‌دهند خطر ابتلا به سرطان پستان را نیز افزایش می‌دهند. هدف از این مطالعه بررسی تغییرات هورمونی ناشی از قرص‌های پیشگیری از بارداری خوراکی به عنوان یک عامل خطر سرطان پستان در زنان جوان شهر نجف بود.

روش بررسی: مطالعه حاضر به صورت مقطعی و بر روی ۷۵ بیمار مبتلا به سرطان پستان و ۲۵ فرد سالم از دی ۱۳۹۹ تا خرداد ۱۴۰۰ در بیمارستان آموزشی الصدر و مرکز سرطان فرات میانه عراق انجام شد. جهت بررسی ارتباط قرص‌های خوراکی پیشگیری از بارداری با سرطان پستان، سطح سرمی استروژن و پروژسترون بررسی شد. بدین منظور پس از کسب رضایت نامه آگاهانه، از همه افراد شرکت‌کننده ۵ میلی لیتر خون وریدی گرفته شد و نمونه‌های بدست آمده با تحلیلگر Cobas e 411 مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: میانگین سطح سرمی استروژن در مبتلایان به سرطان پستان با سابقه مصرف قرص‌های پیشگیری از بارداری ($159/8 \pm 10/7 \text{ pg/ml}$) و بدون سابقه مصرف ($168/23 \pm 9/45 \text{ pg/ml}$) به صورت معنی داری بالاتر از گروه کنترل ($95/48 \pm 8/46 \text{ pg/ml}$) بود ($P=0/05$). میانگین سرمی پروژسترون در بیماران با سابقه مصرف ($4/9 \pm 0/03$) و بدون سابقه مصرف ($4/12 \pm 0/05$) بود. که در گروه مصرف‌کننده نسبت به گروه کنترل ($4/3 \pm 0/04$) بالاتر بود ($P=0/01$).

نتیجه‌گیری: در این مطالعه مشاهده شد که استفاده از روش‌های پیشگیری از بارداری هورمونی با شانس بالاتری برای سرطان پستان نسبت به عدم استفاده از روش‌های پیشگیری از بارداری هورمونی همراه بود. به نظر می‌رسد در نظر گرفتن این مسئله در سیاست‌گذاری‌های بهداشتی می‌تواند در کنترل بروز سرطان پستان موثر باشد.

واژه‌های کلیدی: پروژسترون، استروژن، سرطان پستان، قرص پیشگیری از بارداری، عراق

مقدمه

سرطان پستان با حدود ۲/۳ میلیون بیمار جدید در سراسر دنیا در سال ۲۰۲۰، شایع ترین سرطان در زنان و یک مشکل عمده بهداشت عمومی است (۱). سرطان پستان یک بیماری چند عاملی است و از تعامل عوامل ارثی و محیطی ایجاد می شود. عوامل خطر آن شامل دامنه وسیعی از عوامل خطر از سطح مولکولی تا اجتماعی می باشد که در میان جوامع مختلف متفاوت است (۲). هورمون های استروئیدی خصوصاً استروژن ها و پروژسترون ها یک از مهمترین عوامل خطر مطرح شده می باشند (۳). تصور می شود که استروژن ها از طریق تحریک رونویسی گیرنده های هورمونی که منجر به تکثیر سلولی می شود می توانند در ایجاد سرطان نقش داشته باشند (۴). ارتباط بین استروژن و سرطان پستان توسط تحقیقات اپیدمیولوژیک تایید شده است، بطوریکه زنانی که از درمان جایگزینی هورمون^۱ (HRT) استفاده می کنند، نسبت به افرادی که استفاده نمی کنند، بیشتر در معرض ابتلا به سرطان هستند (۵). همچنین مطالعات انجام شده بر روی سطح استروژن خون زنان یائسه نشان داده است که سطوح بیشتر استروژن با احتمال بیشتر ابتلا به سرطان پستان در آینده مرتبط است (۶).

عوامل مختلفی مانع از تعیین نقش قطعی پروژسترون در سرطان پستان می شود. بررسی پروژسترون جدا از سایر هورمون های دخیل در سرطان پستان چالش برانگیز است. ایزوفرم های گیرنده پروژسترون عمدتاً در پاسخ به مکانیسم های رونویسی با واسطه استروژن القا می شوند، اما می توانند بدون استروژن نیز بیان دهند. در نتیجه، تمایز اثرات پروژسترون از استروژن، که به نظر می رسد یک میتوزن قوی پستان است، مشکل می باشد (۷).

شرایطی مانند بارداری، قاعدگی زودرس، باروری در سنین بالاتر و استفاده از قرص های پیشگیری از بارداری که خطر مرتبط با قرار گرفتن در معرض استروژن را افزایش می دهند، می توانند خطر ابتلا به سرطان پستان را نیز

افزایش دهند (۸). قرص های خوراکی پیشگیری از بارداری که عمدتاً حاوی استروژن و پروژسترون می باشند، هم به عنوان روش پیشگیری از بارداری و هم به عنوان روش درمان اختلالات هورمونی تجویز و مصرف می شوند. اثرات داروهای خوراکی پیشگیری از بارداری بر سرطان، به ویژه سرطان پستان و بدخیمی های تولید مثلی، مدتهاست که منبع نگرانی بوده است. میزان خطر ایجاد تومور ناشی از این ترکیبات می تواند تحت تاثیر عواملی مانند ترکیب هورمونی دارو، مدت زمان استفاده، شاخص های باروری و مدت زمان سپری شده از قطع دارو باشد (۹). با اینحال ارتباط بین استفاده از این قرص ها و سرطان پستان یک چالش در بهداشت عمومی محسوب می شود، چرا که در برخی مطالعات بر وجود ارتباط مثبت بین مصرف روش های خوراکی پیشگیری از بارداری و سرطان پستان تاکید شده است و در برخی مطالعات وجود این رابطه نشان داده نشده است (۱۰). از اینرو این مطالعه با هدف بررسی تغییرات سطح سرمی استروژن و پروژسترون ناشی از قرص های پیشگیری از بارداری به عنوان عامل خطر سرطان پستان در شهر نجف انجام شد.

مواد و روش ها

این مطالعه مقطعی بر روی ۷۵ بیمار زن مبتلا به سرطان پستان و ۲۵ فرد سالم از دی ۱۳۹۹ تا خرداد ۱۴۰۰ در بیمارستان آموزشی الصدر و مرکز سرطان فرات میانه در استان نجف انجام شد. معیارهای ورود شامل رضایت فرد برای شرکت در مطالعه و ابتلا به سرطان پستان بر اساس نتایج بافت شناسی بود. افراد سالم بدون سابقه سرطان یا بیماری های خوش خیم پستان به عنوان گروه کنترل در نظر گرفته شدند. طبق مطالعه Cummings و همکاران (۱۱)، ۲۶ نفر از ۴۲ فرد مبتلا به سرطان پستان، سطح استروژن بالاتر از ۱۰ pmol/L داشتند که با در نظر گرفتن میزان خطای ۵٪ و دقت ۰/۱ حجم نمونه لازم ۷۰ نفر برآورد شد که با احتساب ریزش نمونه، ۷۵ بیمار مبتلا به سرطان پستان وارد مطالعه شدند. شرکت کنندگان با

^۱ Hormone Replacement Therapy

مقایسه متغیرهای جمعیت شناختی بین دو گروه استفاده شد. داده ها در سطح معنی داری ۰/۰۵ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

یافته ها

در این مطالعه ۷۵ نفر از زنان با سرطان پستان درمان نشده با تشخیص اخیر و ۲۵ نفر از افراد سالم به عنوان گروه کنترل ارزیابی شدند. ویژگیهای جمعیت شناختی شرکت کنندگان در جدول ۱ گزارش شده است. بر این اساس بیشتر افراد در دو گروه ۵۰ تا ۶۵ سال و متاهل بودند. در گروه بیماران تحصیلات زیر دیپلم (۶۵/۳۳٪) و در گروه کنترل تحصیلات دیپلم و بالاتر (۶۸٪) بیشترین فراوانی را داشت. در جدول ۲ میانگین سطح سرمی پروژسترون و استروژن بین مبتلایان به سرطان پستان و گروه کنترل مقایسه شده است. سطح سرمی ۲ دو هورمون بررسی شده، در بین مبتلایان به سرطان پستان و افراد سالم تفاوت معنی داری داشت ($P \leq 0/05$). میانگین استروژن در بین مصرف کنندگان قرص های پیشگیری از بارداری و افراد بدون سابقه مصرف قرص نسبت به گروه کنترل تفاوت معنی داری داشت (به ترتیب $P=0/03$ و $P=0/01$). از نظر میانگین پروژسترون تفاوت معنی دار آماری در بین مصرف کنندگان قرص های پیشگیری از بارداری نسبت به گروه کنترل ($P=0/01$) و گروه کنترل نسبت به افراد بدون سابقه مصرف قرص های هورمونی ($P=0/03$) مشاهده شد (شکل ۱).

استفاده از روش نمونه گیری تصادفی ساده انتخاب شدند. قبل از شروع مطالعه از کلیه افراد واجد شرایط، رضایت نامه آگاهانه اخذ گردید. اطلاعات دموگرافیک و بالینی افراد با استفاده از یک چک لیست جمع آوری گردید. با توجه به عدم وجود کمیته اخلاق در دانشگاه، کلیه مراحل تحقیقاتی با تایید و نظارت بیمارستان آموزشی الصدر و مرکز سرطان فرات میانه انجام شد. پیامدهای مورد بررسی در این مطالعه سطح سرمی استروژن و پروژسترون بودند که به منظور بررسی آنها از کلیه شرکت کنندگان ۵ میلی لیتر خون وریدی اخذ شد. سپس نمونه های جمع آوری شده با تحلیلگر Cobas e 411 بررسی شد. Cobas e 411 یک تحلیلگر کاملاً خودکار است که از فناوری اختصاصی ECL برای آنالیز ایمنواسی استفاده می کند. این ابزار برای بررسی یافته های کمی و کیفی یافته های آزمایشگاهی در کاربردهای مختلف (پوشش نشانگرهای کم خونی، استخوان، قلب و تومور مارکرها، مراقبت های حیاتی، باروری، هورمون ها و بیماری های عفونی) ساخته شده است. به منظور مقایسه سطح سرمی استروژن و پروژسترون در مراحل مختلف بیماری، مبتلایان به سرطان پستان به دو گروه با سابقه مصرف و بدون سابقه مصرف قرص های خوراکی پیشگیری از بارداری تقسیم شدند. تجزیه و تحلیل آماری داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۱۸ انجام شد. تفاوت میانگین هر یک از متغیرهای مورد مطالعه بین گروه ها با آزمون ANOVA و آزمون تعقیبی بررسی شد. از آزمون کای اسکوتر برای

جدول ۱: مقایسه مشخصات جمعیت شناختی بین مبتلایان به سرطان پستان و گروه کنترل

متغیر	مبتلایان به سرطان پستان تعداد(درصد)	گروه کنترل تعداد(درصد)	P_value
وضعیت تاهل	مجرد ۱۴ (۱۸/۶۶)	۷ (۲۸)	۰/۳۷۹
	متاهل ۶۱ (۸۱/۳۴)	۱۸ (۷۲)	
سن (سال)	<۴۰ ۲۸ (۳۷/۳۳)	۷ (۲۸)	۰/۲۰۷
	۴۱-۵۰ ۱۷ (۲۲/۶۷)	۵ (۲۰)	
تحصیلات	زیر دیپلم ۴۹ (۶۵/۳۳)	۸ (۳۲)	۰/۰۱
	دیپلم و بالاتر ۲۶ (۳۴/۶۷)	۱۷ (۶۸)	

پیشگیری از بارداری بر سرطان پستان انجام شد. نتایج نشان داد که سطح استروژن به طور معنی داری در بیماران مبتلا به سرطان پستان با و بدون سابقه مصرف روش های خوراکی پیشگیری از بارداری نسبت به افراد سالم گروه کنترل بیشتر بود.

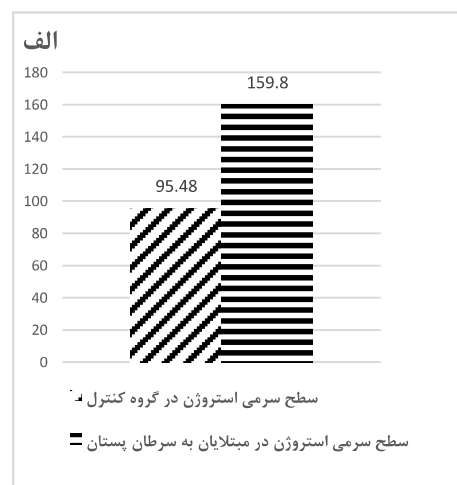
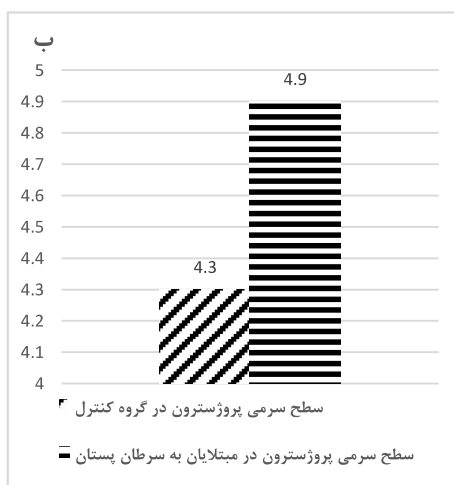
میانگین سطح سرمی پروژسترون و استروژن در گروه های مختلف سنی مبتلایان به سرطان پستان بررسی شد (جدول ۳). میانگین سطح سرمی هر دو هورمون در گروه سنی ۲۵ تا ۳۵ سال بالاترین میزان و در گروه سنی ۵۶ تا ۶۵ سال پایینترین مقدار را نشان داد. این مطالعه با هدف بررسی تاثیر تغییرات هورمونی ناشی از مصرف قرص های

جدول ۲: میانگین سطح سرمی پروژسترون و استروژن در مبتلایان به سرطان پستان و گروه کنترل بر اساس مصرف یا عدم مصرف قرص های پیشگیری از بارداری

هورمون	مبتلایان به سرطان پستان		P_value	کنترل	مبتلایان به سرطان پستان		Adjusted P-values
	مصرف قرص های پیشگیری از بارداری (n=۳۰)	عدم مصرف قرص های پیشگیری از بارداری (n=۴۵)			مصرف قرص های پیشگیری از بارداری (n=۳۰)	عدم مصرف قرص های پیشگیری از بارداری (n=۴۵)	
پروژسترون (pg/ml)	۴/۹±۰/۰۳	۴/۱۲±۰/۰۵	≤۰/۰۵	۴/۳±۰/۰۴	۰/۶۱	۰/۰۳*	۰/۰۱*
استروژن (pg/ml)	۱۵۹/۸±۱۰/۷	۱۶۸/۲۳±۹/۴۵	≤۰/۰۵	۹۵/۴۸±۸/۴۶	۰/۲۳	۰/۰۳*	۰/۰۱*

جدول ۳: میانگین سطح سرمی استروژن و پروژسترون مبتلایان به سرطان پستان در گروه های مختلف سنی

گروه سنی	پروژسترون (pg/ml) میانگین (± انحراف معیار)	استروژن (pg/ml) میانگین (± انحراف معیار)
۳۵-۲۵	۴/۵±۰/۲۲	۱۶۳/۲۳±۱۲/۲۳
۴۵-۳۶	۴/۳±۰/۱۵	۱۵۴/۱۲±۱۰/۴
۵۵-۴۶	۳/۸±۰/۴۵	۱۴۹/۵±۱۲/۷
۶۵-۵۶	۲/۹±۰/۲۱	۱۴۷/۴±۱۱/۸



شکل ۱: سطح سرمی الف) استروژن، ب) پروژسترون در مبتلایان به سرطان پستان با سابقه مصرف قرص های پیشگیری از بارداری و افراد سالم

بحث

استروژن با تحریک تکثیر سلولی در حضور جهش یا با افزایش احتمال جهش‌هایی که تکثیر و تمایز سلول‌های پستانی را کنترل می‌کنند، باعث ایجاد تومور می‌شود که ممکن است در پیشرفت سرطان پستان نقش داشته باشد. همچنین استرس اکسیداتیو ایجاد شده در متابولیسم استروژن می‌تواند به پیشرفت سرطان پستان کمک کند (۱۲). داروهای ضد بارداری خوراکی عمدتاً از استروژن و پروژسترون تشکیل شده‌اند، این قرص‌ها احتمالاً سطح استروژن را افزایش داده و سپس خطر ابتلا به سرطان پستان را افزایش می‌دهند (۱۰). یک مطالعه متاآنالیز نشان داد که خطر سرطان پستان بدنبال مصرف قرص‌های پیشگیری از بارداری ۱/۱۹ برابر افزایش داشته است. این خطر در زنانی که بارداری داشتند کمی بیش از زنان بدون سابقه حاملگی بود (۱۳). که خود تاییدی بر نقش مواجهه بیشتر با استروژن بر افزایش خطر سرطان پستان بود. با توجه به اینکه عواملی مانند فعالیت فیزیکی، شاخص توده بدنی و غیره می‌توانند خطر مرتبط با این قرصها را تعدیل نمایند، لذا پیشنهاد می‌شود به منظور کاهش خطر سرطان پستان مشاوره دقیق پزشکی، تغذیه و اصلاح سبک زندگی قبل از تجویز این داروها در نظر گرفته شود.

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که سطح پروژسترون سرم در زنان مبتلا به سرطان پستان با سابقه مصرف قرص‌های خوراکی پیشگیری از بارداری در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی داری بالاتر بود ($P=0/01$). در مطالعه ای که بر روی ۴۰۵ بیمار مبتلا به سرطان پستان و ۴۹۵ فرد سالم انجام شد نشان داد کسانی که سطح پروژسترون در گردش بالایی داشتند خطر سرطان پستان بالاتری نیز داشتند. همچنین در افرادی که سطح پروژسترون در گردش بالا و سطح استرادیول پایین داشتند خطر ابتلا به سرطان پستان نیز کاهش داشت، اما کسانی که سطح پروژسترون و استرادیول بالا داشتند خطر ابتلا به سرطان پستان نیز بیشتر بود (۱۴). اعمال پروژسترون وابسته به

بافت است و در هماهنگی با سایر هورمون‌ها رخ می‌دهد. بافت پستان هدفی برای هورمون‌های استروئیدی زنانه است و به نظر می‌رسد پروژسترون همراه با استروژن به عنوان یک عامل تکثیر سلولی در پستان عمل می‌کند. بنابراین قرص‌های پیشگیری از بارداری که عمدتاً ترکیبی از پروژسترون و استروژن هستند می‌توانند با افزایش سطح سرمی این دو هورمون خطر سرطان پستان را افزایش دهند. یکی از مهمترین عواملی که می‌تواند میزان خطر استفاده از ترکیبات هورمونی پیشگیری از بارداری بر سرطان پستان را تغییر دهد مدت استفاده از این قرص‌ها است. بطوریکه Rosenberg و همکاران، افزایش خطر ۲/۵ برابری سرطان پستان را در مصرف کنندگان اخیر قرص‌های هورمونی با سابقه مصرف ۱۰ سال یا بیشتر گزارش کرد (۱۵). یکی از محدودیت‌های مطالعه ما عدم بررسی ارتباط مدت مصرف با سطح هورمون‌های اندازه‌گیری شد بود که پیشنهاد می‌شود در مطالعات آینده مدت استفاده و سایر عوامل تعدیل کننده نیز مورد بررسی قرار گیرند.

نتیجه گیری

ارتباط مثبتی بین سرطان پستان و مصرف قرص‌های پیشگیری از بارداری وجود داشت که با افزایش سطح سرمی هورمون‌های استروژن و پروژسترون تایید شد. بنابراین استفاده از روش‌های پیشگیری از بارداری هورمونی با شانس بالاتری برای سرطان پستان نسبت به عدم استفاده از روش‌های پیشگیری از بارداری هورمونی همراه بود. به نظر می‌رسد در نظر گرفتن این مسئله در سیاست‌گذاری‌های بهداشتی می‌تواند در کنترل بروز سرطان پستان موثر باشد.

تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ تعارض منافی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

References

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021;71(3):209-49.
2. Abbastabar H, Hamidifard P, Roustazadeh A, Mousavi SH, Mohseni S, Sepandi M, et al. Relationships between breast cancer and common non-communicable disease risk factors: an ecological study. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2013; 14(9): 5123-5.
3. Trabert B, Sherman ME, Kannan N, Stanczyk FZ. Progesterone and breast cancer. *Endocrine reviews*. 2020; 41(2):320-44.
4. Chaudhary M, Bhat P, Wankhede V, Aagja J, Rathva D, Ahir T. Clinicopathological study of benign breast diseases a study of 50 cases. *International Surgery Journal*. 2021; 8(5):1462-5.
5. Dietel M. Hormone replacement therapy (HRT), breast cancer and tumor pathology. *Maturitas*. 2010; 65(3):183-9.
6. Maguire K, Westhoff C. The state of hormonal contraception today: established and emerging noncontraceptive health benefits. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2011; 205(4):S4-S8.
7. Lange CA. Challenges to defining a role for progesterone in breast cancer. *Steroids*. 2008; 73(9-10): 914-21.
8. Yousif AM, Ismail PA, Ismail NA. Steroid Hormones, Immunoglobulins and Some Biochemical Parameters Changes in Patients with Breast Cancer. *Diyala Journal of Medicine*. 2016; 10(1):1-8.
9. Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, Havrilesky LJ, Moorman PG, Lowery WJ, et al. Oral Contraceptive Use and Risk of Breast, Cervical, Colorectal, and Endometrial Cancers: A Systematic Review. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*. 2013; 22(11):1931-43.
10. Soroush A, Farshchian N, Komasi S, Izadi N, Amirifard 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.
11. Cummings SR, Duong T, Kenyon E, Cauley JA, Whitehead M, Krueger KA. Serum estradiol level and risk of breast cancer during treatment with raloxifene. *Jama*. 2002; 287(2): 216-20.
12. Yue W, Wang J-P, Li Y, Fan P, Liu G, Zhang N, et al. Effects of estrogen on breast cancer development: Role of estrogen receptor independent mechanisms. *International journal of cancer*. 2010; 127(8):1748-57.
13. Kahlenborn C, Modugno F, Potter DM, Severs WB, editors. Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: a meta-analysis. *Mayo Clinic Proceedings*; 2006.
14. Trabert B, Bauer DC, Buist DS, Cauley JA, Falk RT, Geczik AM, et al. Association of circulating progesterone with breast cancer risk among postmenopausal women. *JAMA network open*. 2020; 3(4):e203645-e.
15. Rosenberg L, Boggs DA, Wise LA, Adams-Campbell LL, Palmer JR. Oral contraceptive use and estrogen/progesterone receptor-negative breast cancer among African American women. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*. 2010; 19(8):2073-9.