

بررسی پاتولوژیک توده های پستانی در سنین قبل و بعد از یائسگی

فرناز سهیلی^۱، سجاد علیزاده^{۲*}، مریم حسنی^۳، پری بسطامی^۴

۱. کارشناس مامایی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، لرستان، ایران.
۲. دانشجوی پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران.
۳. کارشناس ارشد مامایی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، لرستان، ایران.
۴. دانشجوی کارشناسی ارشد مامایی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی اهواز، خوزستان، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۴/۴ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۲/۶/۲۸

خلاصه

مقدمه: یائسگی، پدیده ای دائمی و با اهمیت در دوران زندگی زنان است که زمان ایجاد آن تحت تأثیر عوامل متعددی قرار دارد. در این دوره به دلیل تغییرات هورمونی، افراد مستعد مشکلات قلبی - عروقی و همچنین توده و سرطان های پستان و اندومتر می باشند. مطالعه حاضر با هدف بررسی پاتولوژی های پستانی موجود در دوره قبل و بعد از یائسگی انجام شد.

روش کار: در این مطالعه، تعداد ۳۱۰ نمونه پاتولوژی پستان از زنان مراجعه کننده به مرکز پاتولوژی بیمارستان شهدای عشایر خرم آباد طی سال های ۱۳۹۱-۱۳۸۱ مورد بررسی قرار گرفت. جامعه پژوهش، بیمارانی بودند که تحت توده برداری، عمل جراحی ماستکتومی رادیکال و برداشت غدد لنفاوی، ماستکتومی کامل و ناکامل قرار گرفته بودند و اطلاعات پاتولوژی آنها در آزمایشگاه ثبت شده بود. اطلاعات مربوط به معاینه فیزیکی و اطلاعات فردی بیماران و علت مراجعه آنان از طریق مطالعه پرونده های الکترونی و در صورت لزوم، از طریق تماس با افراد استخراج شدند. داده ها پس از گردآوری با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۱۶) و آزمون کای اسکور مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها: به طور کلی شایعترین یافته های پاتولوژیک در زنان بالای ۴۰ سال به ترتیب، فیبروآدنوما (۲۸/۷٪) و داکتال کارسینوما (۲۷/۳٪) بود که فیبروآدنوم (۳۹/۲٪) در مرحله پیش از یائسگی و داکتال کارسینوما (۳۴/۴٪) در مرحله پس از یائسگی، شایعترین یافته ها بودند.

نتیجه گیری: شایعترین توده ها پیش از یائسگی از نوع خوش خیم و پس از یائسگی، از نوع بدخیم است. لذا انجام معاینات دوره ای منظم و پیگیری های ماموگرافیک در سنین یائسگی ضروری می باشد.

کلمات کلیدی: پاتولوژی، توده پستان، یائسگی

* نویسنده مسئول مکاتبات: سجاد علیزاده؛ کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران. تلفن:

۰۹۱۸۷۴۶۷۰۰۵؛ پست الکترونیک: Sjd.alizadeh@gmail.com

مقدمه

یائسگی به معنای قطع دائمی چرخه قاعدگی در زنان است و معمولاً با تغییرات هورمونی همراه می باشد (۱). در این دوران، هورمون های جنسی به تدریج کاهش یافته و عوامل مختلفی می تواند این دوران را تحت تأثیر قرار دهد. یائسگی تحت تأثیر عوامل ژنتیکی و محیطی می باشد و این عوامل در ایجاد زودرس و یا دیررس آن نقش مهمی ایفا می کنند که از آن جمله می توان به تعداد بارداری، وزن، شاخص توده بدنی و مذهب اشاره کرد (۱، ۵). سن ایجاد یائسگی در جوامع مختلف، متفاوت است. در کشورهای صنعتی، متوسط سن یائسگی بین ۵۱-۵۰ سال (۶) و در مطالعاتی که در ایران انجام شده، این میزان بین ۴۸-۴۷ سال ذکر شده است (۱، ۷). ۵ درصد زنان پس از ۵۵ سالگی و ۵ درصد نیز در فاصله ۴۵-۴۰ سالگی وارد فاز یائسگی خود می شوند. تغییرات هورمونی ایجاد شده در این دوران، منجر به مستعد شدن زنان یائسه به بیماری های قلبی و عروقی، مشکلات استخوانی و افزایش احتمال ایجاد توده های پستانی، سرطان پستان و اندومتر می شود (۲، ۶، ۸، ۹). از جمله مهمترین مشکلات زنان در دوران قبل و بعد از یائسگی، توده ها و کیست های پستانی می باشد و بر اساس برآوردهای انجام شده، امروزه از هر ۶ زن، ۱ نفر به دلیل مشکلات پستانی، مورد بیوپسی قرار می گیرد (۱۰، ۱۱).

اهمیت توده های پستان از آن جهت است که احتمال سرطان پستان در برخی از این توده ها با افزایش سن و پس از یائسگی افزایش می یابد. اکثر بررسی ها و بیوپسی های انجام شده، روی توده های پستانی منفردی که توسط بیماران، پزشک مربوطه و یا بررسی های ماموگرافی یافت شده اند، انجام می گیرد (۱۲).

ماهیت این توده ها، غالباً خوش خیم و خود محدود شونده و در برخی موارد، بدخیم می باشد. در بین موارد خوش خیم، شایعترین علل توده های پستان شامل: تغییرات فیبروکیستیک، فیبروآدنوما، ترومای پستانی و موارد عفونی می باشد. همچنین مواردی مانند اکتازی مجاری شیری نیز در دسته توده های خوش خیم قرار داشته ولی از نظر شیوع، در مراتب بسیار پایین تر و کم

شیوع تر قرار دارد (۱۳). توده ها و ضایعات بدخیم پستانی نسبت به موارد خوش خیم، شیوع بسیار کمتری داشته و شامل: سرطان اولیه پستان و موارد متاستاز یافته به پستان می باشند (۱۳).

موارد خوش خیم توده های پستان را می توان به گروه های: بدون هایپرپلازی، هایپرپلازی بدون آتیپی و هایپرپلازی دارای آتیپی تقسیم کرد (۱۴-۱۸). موارد بدون هایپرپلازی مانند تغییرات فیبروسیستیک و کیست های ساده، با افزایش خطر ایجاد سرطان پستان ارتباطی ندارند (۱۴). تغییرات فیبروکیستیک، یافته ای با علت ناشناخته و بسیار رایج در افراد بالغ است. شیوع دقیق این بیماری مشخص نیست ولی این میزان در برخی مطالعات، بیش از ۵۰ درصد گزارش شده است. کیست ها نیز به مرور زمان تا سن یائسگی افزایش و پس از آن به صورت ناگهانی کاهش پیدا می کنند (۱۹-۲۱).

هایپرپلازی بدون آتیپی شامل مواردی مانند پاپیلوم داخل مجرای و فیبروآدنوما است و خطر سرطان پستان را به مقدار اندکی افزایش می دهد (۱۵). فیبروآدنوما، ضایعه ای غالباً بی علامت و در معاینه قوام لاستیکی و متحرک، با اندازه متغیر در حدود ۱ تا ۱۰ سانتی متر است و پس از یائسگی، دچار افزایش اندازه می شود (۱۹، ۲۲).

هایپرپلازی های دارای آتیپی نیز شامل هایپرپلازی مجرای و لوبولی می باشد و احتمال بروز سرطان پستان را افزایش می دهد (۲۳). در بین توده ها و ضایعات بدخیم، سرطان پستان، شایع ترین بدخیمی در زنان آمریکایی و دومین دلیل فوت به علت بدخیمی در بین زنان ۴۰ تا ۵۹ ساله است (۲۴). از مهمترین عوامل خطر ایجاد سرطان پستان می توان به سن، جنس و سابقه خانوادگی بدخیمی اشاره کرد (۲۵-۲۷). میزان بدخیمی های پستان در نواحی آمریکای شمالی و اروپای غربی بالاتر از آسیا و آفریقا است که دلیل این آن، ناشی از تفاوت در شیوه زندگی مردم این جوامع است (۲۸، ۲۹). با این وجود بر اساس نتایج مطالعات، سرطان پستان، شایع ترین بدخیمی در بین زنان ایرانی است (۱۲، ۳۰). جهت بررسی، تشخیص و پیگیری این توده ها، به خصوص سرطان پستان می توان از غربالگری، روش های

تفسیر تمام پاتولوژی ها توسط یک پاتولوژیست ماهر انجام شد و نتایج آن برای هر بیمار ثبت شد. داده ها پس از گردآوری با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۱۶) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. جهت مقایسه داده ها در گروه های پیش از یائسگی و پس از آن، از آزمون کای اسکوئر استفاده شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

در این مطالعه، از ۳۸۸ نمونه پاتولوژی از زنان بالای ۴۰ سال ارجاع داده شده به آزمایشگاه طی سال های ۱۳۸۱ لغایت ۱۳۹۱، ۳۱۰ نمونه شرایط ورود به مطالعه را دارا بوده و مورد بررسی قرار گرفتند. محدوده سنی زنان در نمونه های پاتولوژی مورد بررسی، از ۴۱ سال تا ۸۷ سال (میانگین $54 \pm 9/6$ سال) متغیر بود. بیشترین نمونه های پاتولوژی، مربوط به سنین ۵۵-۵۰ سال بود. بر اساس نمونه های مورد مطالعه، ۱۸۳ نفر (۵۹٪) در سنین یائسگی و ۱۲۷ نفر (۴۱٪) در سنین پیش از یائسگی بودند. از کل نمونه های پاتولوژی، ۱۷۱ نفر (۵۵/۲٪) خوش خیم و ۱۳۹ نفر (۴۴/۸٪) بدخیم گزارش شدند. اطلاعات مربوط به خصوصیات توده ها شامل: سایز تومور، محل تومور و نوع پاتولوژی توده ها در همه نمونه ها مورد بررسی قرار گرفت. درگیری غدد لنفاوی، تنها در ۶۳ نفر (۲۰/۳٪) از کل نمونه ها گزارش شد. در زنان پیش از یائسگی، ۶۴ درصد توده ها خوش خیم بودند، از بین توده های بدخیم، غدد لنفاوی در ۴۹ درصد نمونه ها درگیر شده بودند و در ۵۱ درصد موارد، غدد لنفاوی درگیر نشده بودند؛ در حالی که در گروه پس از یائسگی، ۵۱/۴ درصد توده ها بدخیم گزارش شدند که از این تعداد، درگیری غدد در ۴۶ درصد موارد مشاهده شد و در ۵۶ درصد موارد، غدد لنفاوی درگیر نشده بودند. دو گروه پیش و پس از یائسگی، از نظر خوش خیم و بدخیم بودن توده ها تفاوت آماری معنی داری داشتند ($p=0/047$). دو گروه از نظر درگیری غدد لنفاوی در توده های بدخیم، اختلاف آماری معنی داری نداشتند ($p=0/2$) (جدول ۱).

تصویربرداری و بیوپسی استفاده کرد، ولی این نکته را نباید از نظر دور داشت که تصمیم نهایی در خصوص مرحله بیماری و درمان، بر اساس گزارش پاتولوژی انجام می گیرد (۳۱، ۳۲).

مطالعه حاضر با هدف بررسی پاتولوژی های پستانی موجود در دوره قبل و بعد از یائسگی انجام شد تا بر این اساس بتوان پس از شناسایی نوع توده و میزان شیوع آن در دوره قبل و بعد از یائسگی، برنامه ریزی مناسب را در خصوص شناسایی، تشخیص و در صورت نیاز درمان این موارد اتخاذ کرد.

روش کار

این مطالعه توصیفی، پس از اخذ مجوز و هماهنگی با آزمایشگاه پاتولوژی بیمارستان آموزشی شهدای عشایر شهرستان خرم آباد، با مراجعه به پرونده های الکترونی بیماران انجام گرفت. اطلاعات مربوط به تمام نمونه های پاتولوژی انجام شده در زنان، طی یک دوره ۱۱ ساله (۱۳۸۱ الی ۱۳۹۱) استخراج و یافته های اخذ شده از پستان مورد بررسی قرار گرفت.

در این مطالعه، یائسگی به صورت ۱۲ ماه آمنوره پس از آخرین دوره قاعدگی تعریف شد. بر اساس نتایج پاتولوژی نمونه های مورد بررسی، سرطان اولیه پستان و موارد متاستاز یافته به پستان در گروه بدخیم و خوش خیم به گروه های بدون هایپرپلازی، هایپرپلازی بدون آتیپی و هایپرپلازی دارای آتیپی تقسیم شدند.

جامعه مورد پژوهش، بیمارانی بودند که تحت توده برداری، عمل جراحی ماستکتومی رادیکال و برداشت غدد لنفاوی، ماستکتومی کامل و ناکامل قرار گرفته بودند و اطلاعات پاتولوژی آنها در آزمایشگاه ثبت شده بود.

اطلاعات مربوط به معاینه فیزیکی و اطلاعات فردی بیماران و علت مراجعه آنان از طریق مطالعه پرونده های الکترونی و در صورت لزوم، از طریق تماس با افراد استخراج شدند. معیارهای ورود به مطالعه شامل: داشتن اطلاعات پرونده ای کافی، داشتن شماره تماس جهت تکمیل اطلاعات فردی و عدم وجود سابقه سرطان در سایر نقاط بدن بود که ۳۱۰ نمونه، معیارهای ورود به مطالعه حاضر را داشتند.

جدول ۱- میزان فراوانی توده های خوش خیم و بدخیم در دو گروه پیش و پس از یائسگی

سطح معنی داری	درصد	تعداد	بدخیم				خوش خیم		نوع پاتولوژی	گروه ها
			درگیری غدد		عدم درگیری غدد		درصد	تعداد		
			درصد	تعداد	درصد	تعداد				
۰/۰۴۷	۱۰۰	۱۲۷	۱۷/۶	۲۲	۱۸/۴	۲۳	۶۴	۸۲	پیش از یائسگی	
	۱۰۰	۱۸۳	۲۲/۴	۴۱	۲۹	۵۳	۴۸/۶	۸۹	پس از یائسگی	

پستان شایع تر بود، با این وجود دو گروه پیش و پس از یائسگی از نظر محل بروز توده اختلاف آماری معنی داری نداشتند ($p=0/09$) (جدول ۲).

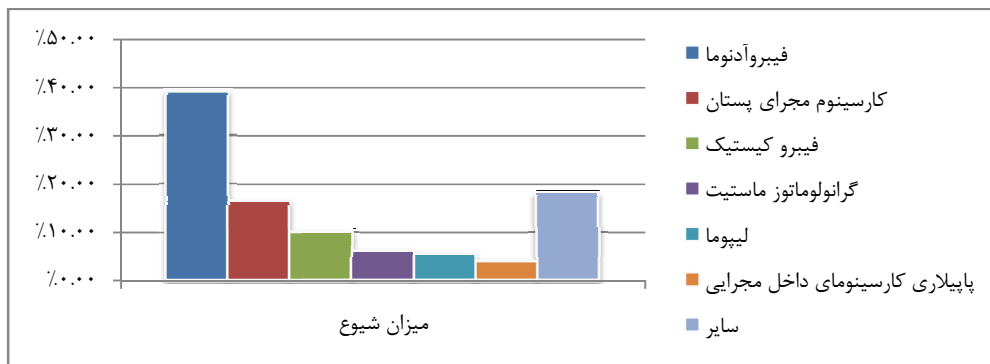
سایز توده های مورد بررسی، از ۰/۵ تا ۱۵ سانتی متر با میانگین ۵ سانتی متر متغیر بود. بیشترین محل بروز توده ها در هر دو گروه مورد مطالعه، پستان چپ بود و اگرچه در گروه پیش از یائسگی، بروز توده در هر دو

جدول ۲- محل توده های پستانی مورد بررسی در دوره پیش و پس از یائسگی

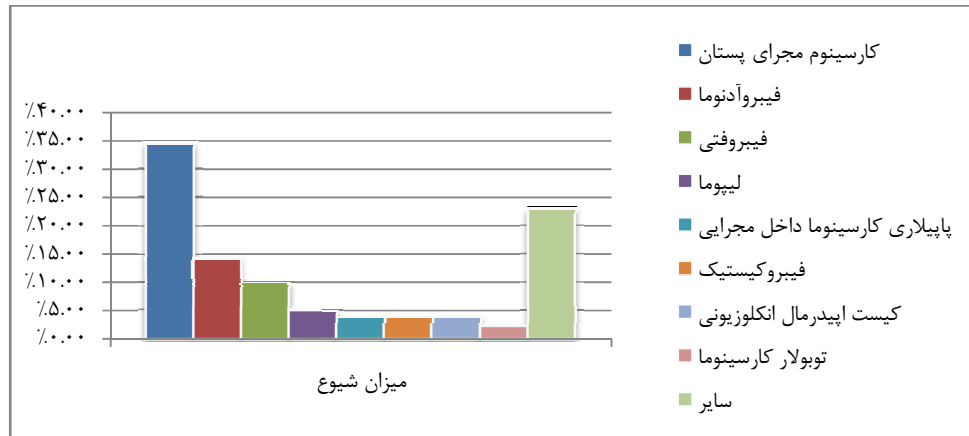
محل توده گروه ها	پستان چپ		پستان راست		هر دو پستان		نامشخص		تعداد	درصد
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد		
پیش از یائسگی	۶۵	۵۰/۹	۵۰	۳۹	۱۰	۸/۴	۲	۱/۷	۱۲۷	۱۰۰
پس از یائسگی	۹۳	۵۰/۶	۷۱	۳۸/۸	۷	۳/۵	۱۲	۷/۱	۱۸۳	۱۰۰

ترین نئوپلاسم گزارش شده، کارسینوم مجرای پستان (۱۶/۵٪) (شکل ۱) و از بین نمونه های پس از یائسگی، داکتال کارسینوما (۳۴/۴٪)، فراوانترین یافته پاتولوژی و شایعترین بدخیمی بود (شکل ۲).

متاستاز توده ها به غدد لنفاوی در سنین پیش از یائسگی در ۱۳ نفر (۱۰/۲٪) در پستان چپ و در سنین پس از یائسگی در ۲۳ نفر (۱۲/۹٪) در پستان راست گزارش شد. از بین نمونه های پیش از یائسگی، شایعترین یافته پاتولوژی، فیبروآدنوما (۳۹/۲٪) و شایع



شکل ۱- میزان شیوع انواع پاتولوژی های پستان - پیش از یائسگی



شکل ۲- میزان شیوع انواع پاتولوژی های پستان - پس از یائسگی

بحث

توده پستانی، در سنین قبل و بعد از یائسگی شایع است و شکایات رایج در بین زنان است. حدود ۴۰ درصد از علل مراجعه زنان به مراکز تشخیصی را بیماری های پستانی تشکیل می دهند (۱۲، ۳۳). اکثر این توده ها خوش خیم بوده ولی در برخی موارد می تواند علامتی مهم و هشدار دهنده در خصوص بدخیمی باشد. بر اساس مطالعات گذشته، ۱۱ درصد از افراد با شکایت توده پستانی، به سرطان و بدخیمی پستانی مبتلا بوده اند.

به طور کلی در ایران، میزان شیوع پاتولوژی های خوش خیم پستانی، ۲ تا ۸ برابر بیشتر از موارد بدخیم گزارش شده است (۱۲، ۳۳، ۳۴).

در مطالعه حاضر، ۳۱۰ نمونه پاتولوژی از زنان مراجعه کننده به مرکز پاتولوژی، با شکایات و علائم گوناگون مورد بررسی قرار گرفت تا یافته های اپیدمیولوژیک مربوط به چگونگی شیوع توده های پستان در سنین قبل و بعد از یائسگی استخراج و مورد بررسی قرار گیرد. به طور کلی شایعترین یافته های پاتولوژیک در مطالعه حاضر در زنان بالای ۴۰ سال به ترتیب، فیبروآدنوما (۲۸/۷٪) و داکتال کارسینوما (۲۷/۳٪) بودند که فیبروآدنوم (۳۹/۲٪) در مرحله پیش از یائسگی و داکتال کارسینوما (۳۴/۴٪) در مرحله پس از یائسگی، شایعترین یافته ها بودند. این نتایج، نشان دهنده اهمیت بسیار بالای توده های پستانی به خصوص در دوران پس از

یائسگی است زیرا بدخیمی ها، شایع ترین یافته پستانی در این دوران است. در این مطالعه، شیوع بالای فیبروآدنوما در زنان قبل از یائسگی با نتایج بسیاری از مطالعات مطابقت داشت که بیان داشتند فیبروآدنوما در بین زنان جوان، شایع ترین توده پستانی می باشد ولی فیبروآدنوما در دوران پس از یائسگی در رتبه دوم قرار دارد (۲۳، ۳۲، ۳۵).

شایعترین توده های خوش خیم پستان، کیست ها و فیبروآدنوما می باشند (۱۲). در مطالعه حاضر نیز فیبروآدنوما و توده های کیستیک در صدر توده های خوش خیم قرار داشتند.

در مطالعه حاضر شایع ترین بدخیمی در سنین یائسگی، کارسینوم مجرای پستان (۳۴/۴٪) بود که با نتایج سایر مطالعات انجام شده در این زمینه در ایران، همخوانی داشت ولی نتایج مطالعه کنونی نشان دهنده افزایش بسیار زیاد شیوع این بدخیمی پس از یائسگی است؛ به گونه ای که کارسینوم مجرای پستان از نظر شیوع در بین موارد خوش خیم و بدخیم بعد از یائسگی در جایگاه نخست قرار دارد.

ذکر این نکته نیز حائز اهمیت است که میزان کلی توده های بدخیم پستانی در زنان یائسه به مراتب بالاتر از زنان در سن باروری است که این امر، شاهدی بر این مدعاست که سیکل های هورمونی در دوران باروری، اثر محافظت کننده ای در مقابل بدخیمی ها دارد (۱۵، ۳۵).

میزان کیست های پستانی در زنانی که دارای سیکل های قاعدگی هستند، به طور معناداری بالاتر از افراد

توجه به این نکته حائز اهمیت است که در طول چند دهه گذشته به دلیل افزایش میانگین عمر افراد و در نتیجه افزایش تعداد زنان یائسه در ایران، پارامتر سن که از جمله مهمترین شاخص های ایجاد بدخیمی های پستانی است، افزایش چشمگیری داشته است. در مطالعه حاضر، میزان توده ها و بدخیمی های پستانی ارتباط مستقیمی با سن بالا و خصوصاً دوران پس از یائسگی در زنان داشت. در پایان پیشنهاد می شود که معاینات منظم و با فواصل مناسب به خصوص در زنان بالاتر از ۵۰ سال و یائسه با یافته فیزیکی مشکوک، جدی گرفته شود. از جمله محدودیت های این مطالعه می توان به ناکامل بودن اطلاعات موجود در پرونده های الکترونیکی بیماران اشاره کرد که منجر به حذف ۷۸ نمونه ناکامل از روند مطالعه شد.

نتیجه گیری

شایع ترین توده ها پیش از یائسگی از نوع خوش خیم و پس از یائسگی، از نوع بدخیم است. لذا انجام معاینات دوره ای منظم و پیگیری های ماموگرافیک در سنین یائسگی ضروری می باشد.

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از همکاری پرسنل محترم آزمایشگاه پاتولوژی بیمارستان شهداء عشایر شهرستان خرم آباد، تشکر و قدردانی می شود.

یائسه می باشد که دلیل آن، تأثیرپذیری بالای کیست ها از سیکل های هورمونی است. این پدیده در زنان یائسه به طور چشمگیری کاهش پیدا می کند ولی در زنان یائسه که تحت درمان های هورمونی قرار دارند، همچنان باقی می ماند (۳۶، ۳۷).

تغییرات فیبروکیستیک پس از ۴۰ سالگی شیوع بیشتری دارد، نتایج مطالعه حاضر نشان دهنده ارتباط قوی با وضعیت یائسگی در زنان دارد؛ به گونه ای که شیوع آن در زنان پیش از سن یائسگی بسیار بالاتر از زنان بعد از قطع سیکل قاعدگی است. لازم به ذکر است که تغییرات فیبروسیستیک، یک ضایعه بدون هایپرپلازی و بدون افزایش خطر بدخیمی می باشد (۱۴، ۱۶).

در مطالعه حاضر از نظر درگیری، در هر دو دوره قبل و بعد از یائسگی، تقریباً درگیری های منفرد دو پستان مشابه بود ولی درگیری همزمان هر دو پستان در دوران قبل از یائسگی بیشتر از دوره پس از آن بود.

در مطالعه حاضر، میزان توده های بدخیم، با و بدون درگیری غدد لنفاوی در زنان یائسه بالاتر بود. این یافته بر اساس مقالات مرتبط با سرطان پستان قابل توجیه است، زیرا میانگین سنی زنان یائسه معمولاً بالا بوده و بر اساس برآوردهای انجام شده، سن بالای ۵۰ سال، ارتباط مستقیمی با افزایش ایجاد بدخیمی های پستانی در زنان دارد (۲۵، ۲۶).

در پایان باید به این موضوع اشاره کرد که در این مطالعه بین افزایش سن و ایجاد توده های بدخیم در سنین پس از ۴۰ سال، ارتباط آماری معناداری وجود داشت.

منابع

1. Abdollahi FB, Shabankhani Khani B, Zarghami M. [Study of menopausal age in women living in Mazandaran province in 2002] [Article in Persian]. J Mazandaran Univ Med Sci 2004;14(42):61-70.
2. Kato I, Toniolo P, Akhmedkhanov A, Koenig KL, Shore R, Zeleniuch-Jacquotte A. Prospective study of factors influencing the onset of natural menopause. J Clin Epidemiol 1998 Dec;51(12):1271-6.
3. Brambilla DJ, McKinlay SM. A prospective study of factors affecting age at menopause. J Clin Epidemiol 1989;42(11):1031-9.
4. Luoto R, Kaprio J, Uutela A. Age at natural menopause and sociodemographic status in Finland. Am J Epidemiol 1994 Jan 1;139(1):64-76.
5. Whelan EA, Sandler DP, McConaughy DR, Weinberg CR. Menstrual and reproductive characteristics and age at natural menopause. Am J Epidemiol 1990 Apr;131(4):625-32.
6. Harlow BL, Signorello b. Factors associated with early menopause. Maturitas 2000 Apr 28;35(1):3-9.
7. Nahidi F. [Studying incidence of menopause and its effective factors in Tehran] [Article in Persian]. Pejouhesh 2010;33(4):258-65.
8. Shaaban MM. The perimenopause and contraception. Maturitas 1996;23(2):181-92.

9. Lund E. Breast cancer mortality and the change in fertility risk factors at menopause: a prospective study of 800,000 married Norwegian women. *Epidemiology* 1991 Jul;2(4):285-8.
10. Perez JA, Garcia FC, Palacios S, Perez M. Epidemiology of risk factors and symptoms associated with menopause in Spanish women. *Maturitas* 2009 Jan 20;62(1):30-6.
11. Cramer DW, Barbieri RL, Xu H, Reichardt JK. Determinants of basal follicle-stimulating hormone levels in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1994 Oct;79(4):1105-9.
12. Sirous M. [The epidemiology of breast masses among women in Esfahan] aArticle in Persian]. *Iran J Surg* 2008;16(3):51-56.
13. ACOG Committee Opinions List of Titles-June 2008. *Obstet Gynecol* 2008;1(6):1503-7.
14. Schnitt SJ. Benign breast disease and breast cancer risk: morphology and beyond. *Am J Surg Pathol* 2003 Jun;27(6):836-41.
15. Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, Lingle WL, Degnim AC, Ghosh K, et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2005 Jul 21;353(3):229-37.
16. Dillon DA, Guidi AJ, Schnitt SJ. Pathology of invasive breast cancer. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, eds. *Diseases of the Breast*. 4th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott-Williams & Wilkins; 2010: 374-407.
17. Guray M, Sahin AA. Benign breast diseases: classification, diagnosis, and management. *Oncologist* 2006 May;11(5):435-49.
18. Worsham MJ, Abrams J, Raju U, Kapke A, Lu M, Cheng J, et al. Breast cancer incidence in a cohort of women with benign breast disease from a multiethnic, primary health care population. *Breast J* 2007 Mar-Apr;13(2):115-21.
19. Templeman, Hertweck SP. Breast disorders in the pediatric and adolescent patient. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2000 Mar;27(1):19-34.
20. Schairer C, Brinton LA, Hoover RN. Methylxanthines and benign breast disease. *Am J Epidemiol* 1986 Oct;124(4):603-11.
21. Levinson W, Dunn PM. Nonassociation of caffeine and fibrocystic breast disease. *Arch Intern Med* 1986 Sep;146(9):1773-5.
22. Greydanus DE, Matytsina L, Gains M. Breast disorders in children and adolescents. *Prim Care* 2006 Jun;33(2):455-502.
23. Degnim AC, Visscher DW, Berman HK, Frost MH, Sellers TA, Vierkant RA, et al. Stratification of breast cancer risk in women with atypia: a Mayo cohort study. *J Clin Oncol* 2007 Jul 1;25(19):2671-7.
24. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin* 2011 Jul-Aug; 61(4):212-36.
25. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010 Sep-Oct;60(5):277-300.
26. Peto J, Mack TM. High constant incidence in twins and other relatives of women with breast cancer. *Nat Genet* 2000 Dec;26(4):411-4.
27. Kohler BA, Ward E, McCarthy BJ, Schymura MJ, Ries LA, Ehemann C, et al., Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2007, featuring tumors of the brain and other nervous system. *J Natl Cancer Inst* 2011 May 4;103(9):714-36.
28. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011 Mar-Apr;61(2):69-90.
29. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005 Mar-Apr;55(2):74-108.
30. Harirchi I, Karbakhsh M, Kashefi A, Momtahan AJ. Breast cancer in Iran: results of a multi-center study. *Asian Pac J Cancer Prev* 2004 Jan-Mar;5(1):24-7.
31. Edge SB. American joint committee on cancer staging manual. 7th ed. New York:Springer;2010.
32. Brunnicardi F. Schwartz's principles of surgery, 9th ed. New York:McGraw-Hill;2010.
33. Barton MB, Elmore JG, Fletcher SW. Breast symptoms among women enrolled in a health maintenance organization: frequency, evaluation, and outcome. *Ann Intern Med* 1999 Apr 20;130(8):651-7.
34. Mansourian HR. [Correlation between mammogram and sonogram findings with histopathologic examination in females over 30 years old with palpable breast mass] [Article in Persian]. *J Shahid Sadoughi Univ Med Sci* 2000;4(7):15-8.
35. Bock K, Duda VF, Hadji P, Ramaswamy A, Schulz-Wendtland R, Klose KJ, et al., Pathologic breast conditions in childhood and adolescence: evaluation by sonographic diagnosis. *J Ultrasound Med* 2005 Oct;24(10):1347-54; quiz 1356-7.
36. Courtillot, C., et al., Benign breast diseases. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 2005. 10(4): p. 325-35.
37. Hughes LE, Mansel RE, Webster DJ. Aberrations of normal development and involution (ANDI): a new perspective on pathogenesis and nomenclature of benign breast disorders. *Lancet* 1987 Dec 5;2(8571):1316-9.

