

Identifying Breast Cancer Risk Factors in Middle-Aged Women by Analyzing Fertility Factors

Ghazi Mohamad Ramadan¹, Karrar Salih Mahdi², Thabia Abdul Razak³, Kareem Nasir Hussien Alesawi⁴, Faris Anad Muhammad⁵, Saba Kadhim Naser⁶, Ghufuran A. Hammood⁷, Hasan Mohammad Hasan Alhejoj⁸

¹Ahl Al Bayt University/ College of MLT/ Kerbala / Iraq , ghazi.ramadan@abu.edu.iq

²Medical Laboratories Techniques Department, Al-Mustaqbal University College, Hillah, Babylon, Iraq

³College of Medical Technology/ Medical Lab Techniques/ Al-Farahidi University/ Baghdad, Iraq

⁴Medical College of Hammurabi / University of Babylon/Babylon, Iraq

⁵Department of Pharmacy, Al-Noor University College, Nineveh, Iraq

⁶Mazaya University College/ Dhi-Qar, Annasiriyah, Iraq, Iraq

⁷Forensic Sciences Department, Al-Esraa University College, Baghdad, Iraq

⁸Medical Institute, RUDN University, Moscow, Russia

Abstract

Introduction: Identifying breast cancer risk factors is essential for assessing the current state of the cancer care system. The main aim of the present study was to compare the reproductive risk factors of breast cancer.

Materials and Methods: The current case-control research was executed in 2021 on women with and without a history of breast cancer, referring to the Basra Hospital for Women and Children and Basra Teaching hospital. The participants were divided into two groups: diagnosed (121 women) and healthy subjects (484 women). Demographic characteristics and reproductive risk factors were compared between the two groups.

Results: The results revealed that hormone replacement therapy (HRT) after menopause [OR=2.64, (95% CI 1.68-5.72)], age of menopause >46 years [OR=2.13, (95% CI 1.88-5.17)], breastfeeding ≤11 months [OR=1.81 (95% CI 1.71-4.09)], having a history of abortion [OR=1.68 (95% CI 0.62-2.76)], contraceptive pill usage [OR=1.47 (95% CI 0.73-2.18)], age of menarche ≤13 years [OR=1.42 (95% CI 0.78-1.94)], and being overweight or obese [OR=1.36 (95% CI 0.56-1.72)] increase the risk of breast cancer. None of those variables showed a significant correlation in multivariate analysis.

Conclusion: Age of menopause >46 years, hormone replacement therapy after menopause, and breastfeeding ≤11 months were the most significant risk factors for breast cancer. It is suggested that the treatment staff pay special attention to persuading breastfeeding and early diagnosis protocols for controlling breast cancer.

Keywords

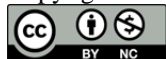
Breast Cancer, Middle Aged, Risk Factors, Fertility

Received: 2023/01/28

Accepted: 2023/05/28

*Corresponding Author:
ghazi.ramadan@abu.edu.iq

Ethics Approval:
Not applicable



Introduction

Breast cancer (BC) is a significant public health problem and ranks fifth as a cause of cancer-related deaths worldwide (1). Early diagnosis of BC is the key to achieving better treatment outcomes for this disease. 30% of BCs are preventable based on attributable risk and controllable risk factors such as obesity, physical inactivity, and exposure to carcinogens such as hormone replacement therapy (2).

There are numerous BC risk factors, such as reproductive and hormonal factors, increasing age, a high social class, being a single woman, diet, and obesity. The relationship between fertility factors and lifestyle factors is bidirectional. Organizing the cancer care situation and increasing public awareness is one of the most critical aspects of every country's health and treatment system. (3). Identifying risk factors and determining the impact of each on the disease is crucial in this regard.

Due to the rise of BC in contemporary societies, it is necessary to investigate its various facets. Identifying BC risk factors is important for assessing the status of the cancer care policies and has numerous applications in the cancer control program. To determine the impact of various risk factors on BC for middle-aged women, the current research was executed. Examining the association between fertility factors and BC is a novel aspect of the current study.

Materials and Methods

The current research is a case-control investigation on breast cancer women (n=121) and healthy women (n=552) referred to the Basra Hospital for Women and Children and Basra Teaching Hospital in 2021. . The characteristics of 121 cancer cases were included in the analysis and due to the limitations in Basra for BC registration, we could not provide a larger sample size with greater power. Thus, a sample of 121 BC cases was compared with 484 healthy women referred to that clinic for primary health care. The inclusion criteria were : a) Iraqi women aged 35-65 years willing to participate in the research, b) Iraqi women aged 35-65 years referring to the two hospitals over two times in one year. Exclusion criteria were: a) the lack of

an electronic medical record, b) refusal to complete demographic and fertility factor checklists. It was also explained that their information would be kept confidential and not used for personal purposes. It should be noted that the ethical issues of the current study were approved by the College of Medicine at the University of Basra.

The participant's data was gathered through in-person interviews and entered into a database. In addition, the researchers had access to the participants' online and electronic health records. Demographic data and fertility factors were collected from all women. The diagnostic criteria for BC in affected participants were self-reported. Recall bias in this study was not evitable. To reduce this bias, trained personnel called patients for similar interview with two groups.

In the continuation of the data collection, all the data were entered into SPSS.23. The Chi-square test was used to show the frequency difference of qualitative risk factors in both the healthy and diseased groups, and the independent t-test was used to compare the frequency of quantitative variables in the two groups. In addition, univariate and multivariate logistic regression tests were employed to examine the predictability of BC based on risk factors. In the current study, the significance level was set at 0.05.

Results

Among women participating in the study, 121 women (20%) reported a history or current diagnosis of BC. Participants' demographic variables are summarized in Table 1. The mean age of BC patients and healthy women was 51.76 ± 7.53 and 47.34 ± 7.86 years, respectively. The mean age at cancer diagnosis was 42.86 ± 6.73 years. The result of the t-student test showed no significant correlation between the two groups in terms of age ($P=0.12$). The minimum and maximum age for cancer diagnosis was 28 and 59 years, respectively. Most women in both groups were married housewives and high-school graduates. The results revealed no statistically significant difference between the two groups regarding demographic variables' frequency ($P>0.05$).

Table 1: Demographic characteristics of participants in both groups

Variable	Number (%)		P-value
	BC group (n=121)	Healthy group (n=484)	
Age (year)	<45	33(27.3%)	0.17
	45-55	49(40.5%)	
	>55	39(32.2%)	
Education	Illiterate	10(8.3%)	0.39
	High school	74(61.1%)	
	College	37(30.6%)	
Job	Self-employment	8(6.6%)	0.26
	Employee	36(29.8%)	
	House wife	77(63.6%)	
Marital status	Single	0	0.12
	married	100(82.6%)	
	widow	21(17.4%)	

Table 2 shows the prevalence of BC risk factors in both groups. Age of menarche ≤ 13 years (62.8% vs 54.5%), first pregnancy age >22 years (81.8% vs 72.3%), history of contraceptive pill use (71.1% vs 53.3%), history of abortion (44.6% vs 35.3%), the lack of childbirth history (6.6% vs 3.5%), breastfeeding ≤ 11 months (32.2% vs 19.8%), age of menopause >46 years (39.7% vs 24.6%), HRT (35.5% vs 17.8%), overweight

and obesity (86% vs 70.2%) were higher in BC patients than healthy women.

The mean breastfeeding time in BC cases was shorter than that of healthy women (14.86 ± 6.17 vs 18.91 ± 7.06). In addition, the mean number of abortions in BC group was 0.71 ± 0.22 vs 0.32 ± 0.15 in healthy women. The mean duration of contraceptive pill usage in BC and healthy groups was 47.68 ± 9.34 and 33.29 ± 8.52 months, respectively.

Table 2: Distribution of BC risk factors in both groups

Risk factor		Number (%)	
		BC group (n=121)	Healthy group (n=484)
Age of menarche (year)	≤ 13	76 (62.8%)	264 (54.5%)
	>13	45 (37.2%)	220 (45.5%)
First pregnancy age (year)	≤ 22	22 (18.2%)	134 (27.7%)
	>22	99 (81.8%)	350 (72.3%)
Contraceptive pill usage	Yes	86 (71.1%)	258 (53.3%)
	No	35 (28.9%)	226 (46.7%)
History of abortion	Yes	54 (44.6%)	171 (35.3%)
	No	67 (55.4%)	313 (64.7%)
Birth history	Yes	113 (93.4%)	467 (96.5%)
	No	8 (6.6%)	17 (3.5%)
Breastfeeding duration (month)	≤ 11	39 (32.2%)	96 (19.8%)
	>11	82 (67.8%)	388 (80.2%)
Age of menopause (year)	≤ 46	73 (60.3%)	364 (75.4%)
	>46	48 (39.7%)	119 (24.6%)
HRT	Yes	43 (35.5%)	86 (17.8%)
	No	78 (64.5%)	398 (82.2%)
BMI	Thin	6 (5%)	17 (3.5%)
	Normal	11 (9.1%)	127 (26.2%)
	Overweight	64 (52.9%)	226 (46.7%)
	Obesity	40 (33.1%)	114 (23.5%)

According to the univariate regression analysis, HRT (OR:2.64), age of menopause >46 years (OR:2.13), breastfeeding duration ≤11 months (OR:1.81), positive history of abortion (OR:1.68), contraceptive pill usage (OR:1.47), age of menarche ≤13 years (OR:1.42), and overweight or obesity (OR:1.36) increase the risk of BC. In addition, breastfeeding ≤11 months (P=0.02), age

of menopause >46 years (P=0.01), and HRT (P=0.01) showed a higher risk of BC occurrence (Table 3). The interaction effect of those three risk factors was assessed in a multivariate logistic regression model. None of the adjusted Odd's ratios showed a significant correlation with BC occurrence (Table 3).

Table 3: Association of different risk factors and Breast cancer occurrence

Risk factor	OR(95% CI)		P*	P**
	Univariate	Multivariate		
Age of menarche (year)				
≤13	1.42(0.78-1.94)		0.41	
>13	1			
First pregnancy age (year)				
≤22	1.07(0.92-1.12)		0.52	
>22	1			
Contraceptive pill usage				
Yes	1.47(0.73-2.18)		0.19	
No	1			
History of abortion				
Yes	1.68(0.62-2.76)		0.23	
No	1			
Birth history				
No	1.12(0.86-1.18)		0.36	
Yes	1			
Breastfeeding duration (month)				
≤11	1.81(1.71-4.09)	1.84(0.79-4.38)	0.02	0.14
>11	1	1		
Age of menopause (year)				
>46	2.13(1.88-5.17)	2.06(0.86-5.12)	0.01	0.18
≤46	1	1		
HRT				
Yes	2.64(1.68-5.72)	2.43(0.58-5.42)	0.01	0.12
No	1	1		
BMI				
Normal	1			
Thin	1.24(0.72-1.32)		0.27	
Overweight	1.28(0.64-1.43)			
Obesity	1.39(0.56-1.72)			

P** Multivariate logistic regression

Discussion

The main aim of this study was to compare the reproductive risk factors of BC. This study found that HRT and age of menopause >46 years are important BC risk factors.

Researchers believe that HRT and late-onset menopause expose breast tissue to hormones for a longer period. As a result, women reaching - menopause later are at greater risk compared to women reaching menopause

earlier. Although some researches have found a correlation between menopause and BC (4), others have found no relationship (5). Thus, more studies based on stratification method is needed to define HRT as a BC risk factor.

The current study demonstrated that the duration of breastfeeding is one of the most significant risk factors for BC, with a 1.81-fold increased risk of BC in women who had breastfeeding ≤11 months per infant. The

incidence of BC decreases per year of breastfeeding. Although some studies suggest that the inverse association exists between breast cancer and breastfeeding (6), there is still a lack of consensus on this matter (7). Changes in breast tissue and hormonal secretion during breastfeeding are believed to contribute to the potential protective effect. The variability in breastfeeding duration across studies can impact result interpretation, emphasizing the need for establishing a minimum duration of breastfeeding to draw more accurate conclusions about its protective effect against BC.

The results of the present study revealed that contraceptive pills increased the risk of developing BC by 47%. Previous studies have produced inconsistent results on the effects of contraceptive pills on BC (8). The difficulties of accurately defining exposure to contraceptive pills, like dosage, start date, and continuity, have led to different associations being presented regarding their correlation with BC occurrence. The effect of the fertility pattern and its influencing factors on breast cancer should be studied by considering the geographical region and nationality. A limitation of this study was the small number of hospitals in which we conducted our study. It is recommended to investigate other regions and races with a larger sample size to obtain more applicable findings. Additionally, it is suggested to examine the interaction of other risk factors with BC.

The findings of this study indicated that the occurrence of BC is 36% higher in overweight and obese women, especially after menopause, compared to normal-weight women. The results of other studies have shown that obesity and overweight are among the most significant BC risk factors (3). It is necessary to provide education to alter the lifestyle factors such as diet and exercise. Lifestyle- and pregnancy-related risk factors appear to be intertwined. Obesity and overweight have been caused in women by inactivity and improper nutrition. Accumulation of fat cells and changes in the secretion of hormones results in alterations in the menstrual cycle and infertility and contribute to an annual increase in the incidence of BC.

Conclusion

The current study revealed that HRT, menopause after the age of 46, breastfeeding ≤ 11 months, use of contraceptive pills, the age of menarche ≤ 13 years, a history of abortion, as well as overweight and obesity increase the risk of developing BC. Therefore, it is recommended to provide at-risk women with the necessary information about modifiable risk factors for BC, including encouraging breastfeeding. Moreover, more comprehensive breast cancer screening programs are needed to raise awareness about BC risk factors.

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. Giaquinto AN, Sung H, Miller KD, Kramer JL, Newman LA, Minihan A, et al. Breast cancer statistics, 2022. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2022;72(6):524-41.
3. Lei S, Zheng R, Zhang S, Wang S, Chen R, Sun K, et al. Global patterns of breast cancer incidence and mortality: A population-based cancer registry data analysis from 2000 to 2020. *Cancer Communications*. 2021;41(11):1183-94.
4. 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.
5. Steinberg J, Yap S, Goldsbury D, Nair-Shalliker V, Banks E, Canfell K, et al. Large-scale systematic analysis of exposure to multiple cancer risk factors and the associations between exposure patterns and cancer incidence. *Scientific Reports*. 2021;11(1):2343.
6. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50 302 women with breast cancer and 96 973 women without the disease. *The lancet*. 2002;360(9328):187-95.
7. Yang L, Jacobsen KH. A systematic review of the association between breastfeeding and breast cancer. *Journal of women's health*. 2008;17(10):1635-45.
8. Hisham Mohammed M, Abbas Oleiwi S, Abdulrazzaq Assi M. Assessment of Hormonal Changes Due to Contraception Pills as Risk Factor of Breast Cancer at Najaf city. *Iranian Journal of Breast Diseases*. 2022;15(3):18-28.

بررسی عوامل مرتبط با باروری به‌عنوان عامل خطر ساز سرطان پستان در زنان میانسال

قاضی محمد رمضان^۱، کرار صلیح مهدی^۲، تابیا عبدال رازک^۳، کریم نصیرحسین العیساوی^۴،
فاریس عناد محمد^۵، صبا کدهیم ناصر^۶، غفران ای حمود^۷، حسن محمد حسن الحجوج^۸

^۱ دانشگاه اهل بیت، دانشکده MLT، کربلا، عراق،

^۲ دپارتمان تکنیک‌های آزمایشگاه‌های پزشکی، کالج دانشگاه المستقبل، بابل، عراق

^۳ دپارتمان تکنیک‌های آزمایشگاه‌های پزشکی، کالج فناوری پزشکی، دانشگاه الفراهیدی، بغداد، عراق

^۴ کالج پزشکی حمورابی، دانشگاه بابل، عراق

^۵ دپارتمان داروسازی، کالج دانشگاه النور، نینوا، عراق

^۶ کالج دانشگاه مازایا، عراق

^۷ دپارتمان علوم قانونی، دانشکده دانشگاه الاسرا، بغداد، عراق

^۸ موسسه پزشکی، دانشگاه رودن، موسکو، روسیه

چکیده

تاریخ ارسال: ۱۴۰۱/۱۱/۰۷

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۳/۰۷

* نویسنده مسئول:

ghazi.ramadan@abu.edu.iq

مقدمه: شناسایی عوامل خطر سرطان پستان برای ارزیابی وضعیت فعلی سیستم مراقبت از سرطان بسیار حائز اهمیت است. مهمترین هدف مطالعه حاضر مقایسه عوامل خطرزای باروری سرطان پستان بوده است.

روش بررسی: این مطالعه مورد-شاهدی در سال ۱۴۰۰ و بر روی زنان با و بدون سابقه سرطان پستان مراجعه کننده به دو بیمارستان آموزشی و زنان و کودکان بصره انجام شد. شرکت کنندگان به دو گروه مبتلا به سرطان پستان (۱۲۱ زن) و سالم (۴۸۴ زن) تقسیم شدند. مشخصات جمعیت شناختی و عوامل خطر باروری در بین دو گروه مقایسه شدند.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که هورمون درمانی بعد از یائسگی (OR: ۲/۶۴، CI: ۱/۶۸-۵/۷۲، % ۹۵) سن یائسگی بیش از ۴۶ سال (OR: ۲/۱۳، CI: ۱/۸۸-۵/۱۷، % ۹۵)، شیردهی کمتر از ۱۱ ماه به میزان ۱/۸۱ برابر (OR: ۱/۷۱-۴/۰۹، CI: ۱/۷۱-۴/۰۹، % ۹۵)، سابقه سقط جنین (OR: ۱/۸۱، CI: ۰/۶۲-۲/۷۶، % ۹۵)، سابقه مصرف قرص‌های پیشگیری از بارداری (OR: ۱/۴۷، CI: ۰/۷۳-۲/۱۸، % ۹۵)، سن منارک کمتر از ۱۳ سال (OR: ۱/۴۲، CI: ۰/۷۸-۱/۹۴، % ۹۵)، اضافه وزن یا چاقی (OR: ۱/۳۶، CI: ۰/۵۶-۱/۷۲، % ۹۵) خطر ابتلا به سرطان پستان را افزایش می‌دهند. هیچ یک از این متغیرها در تحلیل چندمتغیره همبستگی معنی‌داری نشان ندادند.

نتیجه‌گیری: هورمون درمانی بعد از یائسگی، سن یائسگی، سن یائسگی بیش از ۴۶ سال و مدت زمان شیردهی کمتر از ۱۱ ماه مهمترین عوامل خطر سرطان پستان بودند. پیشنهاد می‌شود پرسنل درمان توجه ویژه‌ای به ترغیب مادران جهت شیردهی و پروتکل‌های تشخیصی زودهنگام جهت کنترل سرطان پستان، داشته باشند.

واژه‌های کلیدی: سرطان پستان، میانسالی، عوامل خطر، باروری

مقدمه

قابل پیشگیری هستند. بنابراین، لازم است در ابتدا تأثیر هر یک از عوامل خطر را تعیین کنیم (۳).

عوامل خطر مختلفی برای سرطان پستان معرفی شده‌اند که در مطالعات مختلف در خصوص میزان تأثیر هر یک از آن‌ها اختلاف نظر وجود دارد. از جمله می‌توان به عوامل خطری مثل افزایش سن، زندگی در مناطق شهری، طبقه اجتماعی بالا، عدم تأهل، نژاد سفید پوست و اشاره کرد (۷). همچنین، عوامل خطر دیگری مانند سن، سابقه خانوادگی، عوامل ژنتیکی، رژیم غذایی، سبک زندگی مربوط جوامع غربی توسعه یافته، چاقی، مصرف سیگار و الکل، عوامل تولید مثلی و هورمونی، استفاده از قرص‌های پیشگیری از بارداری، قاعدگی زودرس، یائسگی دیررس، سن بالا در زمان زایمان اول، عدم زایمان، بافت پستان متراکم و برخی از بدخیمی‌های دیگر از جمله سرطان تخمدان و آندومتر به‌عنوان عوامل خطر سرطان پستان شناخته شده‌اند (۸).

ارتباط بین عوامل باروری و سبک زندگی دوطرفه است (۹). بنابراین، در پی تغییر سبک زندگی، چرخه باروری فرد نیز تغییر می‌کند و از این رو باعث افزایش سن ازدواج، باروری در سنین بالاتر، کاهش مدت شیردهی، قاعدگی زودرس، یائسگی دیرهنگام، درمان هورمونی و غیره می‌شود (۸). این عوامل به‌عنوان عوامل خطر سرطان پستان محسوب می‌شوند. ساماندهی وضعیت مراقبت از سرطان و افزایش آگاهی عمومی یکی از حیاتی‌ترین جنبه‌های سیستم بهداشت و درمان هر کشور است. در این زمینه شناسایی عوامل خطر و تعیین تأثیر هر یک بر سرطان پستان بسیار مهم است.

با توجه به افزایش سرطان پستان در جوامع معاصر، بررسی جوانب مختلف آن ضروری است. شناسایی عوامل خطر سرطان پستان جهت ارزیابی وضعیت سیاست‌های مراقبت از سرطان و همچنین برنامه کنترل سرطان اهمیت دارد. این مطالعه به منظور تعیین تأثیر عوامل خطر مختلف بر سرطان پستان در زنان میانسال انجام شد. بررسی ارتباط

سرطان پستان یکی از مهم‌ترین مسائل بهداشت عمومی است (۱). این بیماری پنجمین علت مرگ و میر ناشی از سرطان در سراسر جهان است و سالانه در بیش از دو میلیون زن تشخیص داده می‌شود. اگرچه سرطان پستان در بیشتر کشورهای جهان در حال افزایش است، اما نرخ بروز در کشورهای در حال توسعه با سرعت بیشتری در حال افزایش است (۲). با توجه به شیوع بالای آن به ویژه در گروه‌های سنی جوان‌تر و روند رو به افزایش آن (۳)، انجام تعداد فزاینده‌ای از مطالعات جامع در این زمینه ضروری است. بررسی فرآیند بقای بیماران و شناسایی عوامل مرتبط، راه مهمی برای شناسایی عوامل پیش‌بینی‌کننده و کمک به درمان و طولانی کردن عمر بیماران است (۴). تشخیص زودهنگام سرطان پستان، کلیدی برای دستیابی به نتایج بهتر درمان این بیماری است. با توجه به اینکه بسیاری از زنان علائم این بیماری را خودشان کشف می‌کنند، آگاهی درباره سرطان پستان بسیار مهم است. بنابراین باید دانش، مهارت و اعتماد به نفس لازم برای تشخیص تغییرات پستان را داشته باشند و بلافاصله به پزشک متخصص ارجاع دهند (۵).

هزینه بالای غربالگری و درمان سرطان پستان، به ویژه در کشورهای در حال توسعه، ممکن است محدودیت‌های قابل توجهی برای بیماران و جامعه به وجود آورد (۶). بنابراین، همواره پیشگیری بهترین اقدام است و در صورت از دست رفتن فرصت پیشگیری، درمان انجام خواهد شد. پیشگیری اولیه با شناسایی و کنترل عوامل خطر و پیشگیری ثانویه با استفاده از روش‌های مختلف غربالگری برای شناسایی زودرس تومور و درمان سریع، می‌تواند آسیب‌های اجتماعی و اقتصادی ناشی از سرطان را برای خانواده و جامعه به‌طور قابل توجهی کاهش دهد. ۳۰٪ از سرطان‌های پستان بر اساس خطر قابل انتساب و عوامل خطر قابل کنترل مانند چاقی، عدم تحرک بدنی و قرار گرفتن در معرض مواد سرطان‌زا مانند هورمون درمانی

بین عوامل باروری و سرطان پستان، جنبه نوآورانه‌ای از مطالعه کنونی است.

مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر یک مطالعه مورد-شاهدی است. جمعیت آماری شامل ۶۷۳ زن با سن بین ۳۵ تا ۶۵ سال مراجعه کننده به بیمارستان زنان و کودکان و بیمارستان آموزشی بصره در سال ۲۰۲۱ بود. بر اساس معیارهای ورود مطالعه، ۱۲۱ زن مبتلا به سرطان پستان و ۵۵۲ زن سالم وارد مطالعه شدند. مشخصات همه ۱۲۱ بیمار مبتلا به سرطان پستان در تجزیه و تحلیل نهایی گنجانده شد و به دلیل محدودیت در ثبت سرطان پستان در بصره، فراهم کردن حجم نمونه بالاتر با قدرت بهتر امکان پذیر نبود. بنابراین، این افراد با ۴۸۴ زن سالم مراجعه کننده به همان مراکز جهت دریافت مراقبت‌های بهداشتی اولیه، مقایسه شدند.

معیارهای ورود به مطالعه شامل سن ۳۵ تا ۶۵ سال، علاقمند برای شرکت در تحقیق و مراجعه بیش از دو بار در طول سال به بیمارستان زنان و کودکان و بیمارستان آموزشی بصره بود. معیارهای خروج از مطالعه نیز شامل نداشتن پرونده پزشکی الکترونیکی و امتناع از تکمیل چک لیست‌های جمعیت‌شناختی و عوامل باروری بود. به منظور رعایت ملاحظات اخلاقی، قبل از جمع‌آوری داده‌ها، هدف پژوهش برای شرکت‌کنندگان توضیح داده شد و افراد داوطلبانه وارد مطالعه شدند. همچنین توضیح داده شد که اطلاعات آن‌ها محرمانه خواهد بود و برای مقاصد شخصی استفاده نمی‌شود. لازم به ذکر است که ملاحظات اخلاقی این مطالعه با نظارت دانشکده پزشکی دانشگاه بصره انجام شده است.

اطلاعات شرکت‌کنندگان از طریق مصاحبه حضوری جمع‌آوری شد و در پایگاه داده وارد شد. علاوه بر این، محققان به سوابق سلامتی آنلاین و الکترونیکی شرکت‌کنندگان دسترسی داشتند. در این مطالعه، اطلاعات جمعیت‌شناختی (وضعیت ازدواج، سن، سطح تحصیلات و وضعیت اشتغال) و عوامل باروری (تاریخچه زایمان، سن اولین بارداری، سن شروع قاعدگی، سن شروع

یائسگی، درمان هورمونی پس از یائسگی، تاریخچه سقط جنین، تاریخچه شیردهی و تاریخچه مصرف قرص‌های ضدبارداری) از همه زنان جمع‌آوری شد. معیارهای تشخیصی سرطان پستان در شرکت‌کنندگان مبتلا بر اساس گزارش شخصی بود. در این مطالعه، سوگیری یادآوری قابل اجتناب نبود. برای کاهش سوگیری، یک پرسنل آموزش دیده با دو گروه تماس گرفته و مصاحبه مشابهی انجام داد.

پس از جمع‌آوری داده‌ها، اطلاعات با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۳ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. تفاوت فراوانی عوامل خطر کیفی در گروه‌های سالم و بیمار با آزمون کای دو (Chi-square) بررسی شد و آزمون تی مستقل برای مقایسه فراوانی متغیرهای کمی در دو گروه به کار گرفته شد. علاوه بر این، قابلیت پیش‌بینی سرطان پستان بر اساس عوامل خطر، با آزمون‌های رگرسیون لجستیک تک متغیره و چند متغیره بررسی شد. در این مطالعه، سطح معنی‌داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

از بین تمام زنانی که در این مطالعه شرکت کردند، ۱۲۱ نفر (۲۰٪) سابقه یا تشخیص فعلی سرطان پستان داشتند. مشخصات جمعیت‌شناختی شرکت‌کنندگان در جدول ۱ نشان داده شده است. میانگین سن بیماران (53 ± 7) ۵۱/۷۶ سال و میانگین سن افراد گروه شاهد (86 ± 7) ۴۷/۳۴ سال بود. همچنین، میانگین سن زنان در زمان تشخیص سرطان (73 ± 6) ۴۲/۸۶ سال بود. آزمون-t student همبستگی معنی‌داری بین دو گروه از نظر میانگین سنی نشان نداد ($P=0/17$). کمترین سن در زمان تشخیص سرطان ۲۸ سال بود و بیشترین سن ۵۹ سال بود. بیشتر زنان در هر دو گروه متأهل، خانه‌دار و دارای تحصیلات دیپلم بودند. نتایج نشان داد که فراوانی متغیرهای جمعیت‌شناختی بین دو گروه در سطح خطای ۵٪ تفاوت معنی‌داری نداشت. شایان ذکر است که برای

ارزیابی معنی‌داری متغیرهای جمعیت‌شناختی بین دو گروه از آزمون کای دو استفاده شد.
جدول ۱: مشخصات دموگرافیک شرکت‌کنندگان در هر دو گروه

متغیر	گروه شاهد (۴۸۴ نفر)		P_value
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	
سن (سال)			
<۴۵	۱۶۶ (۳۴/۳)	۳۳ (۲۷/۳)	۰/۱۷
۴۵-۵۵	۱۸۹ (۳۹/۰)	۴۹ (۴۰/۵)	
>۵۵	۱۲۹ (۲۶/۷)	۳۹ (۳۲/۲)	
تحصیلات			
بی سواد	۲۳ (۴/۸)	۱۰ (۸/۳)	۰/۳۹
دیپلم	۲۹۳ (۶۰/۵)	۷۴ (۶۱/۱)	
دانشگاهی	۱۶۸ (۳۴/۷)	۳۷ (۳۰/۶)	
شغل			
آزاد	۲۵ (۵/۲)	۸ (۶/۶)	۰/۲۶
کارمند	۱۸۲ (۳۷/۶)	۳۶ (۲۹/۸)	
خانه دار	۲۷۷ (۵۷/۲)	۷۷ (۶۳/۶)	
وضعیت تأهل			
مجرد	۲۷ (۵/۶)	۰ (۰)	۰/۱۲
متأهل	۴۱۸ (۸۶/۳)	۱۰۰ (۸۲/۶)	
بیوه	۳۹ (۸/۱)	۲۱ (۱۷/۴)	

۱۱۷/۸٪، اضافه وزن (۵۲/۹٪ در برابر ۴۶/۷٪) و چاقی (۳۳/۱٪ در برابر ۲۳/۵٪) بیشتر بود. میانگین زمان شیردهی در زنان مبتلا به سرطان پستان (۱۴/۸۶ ± ۶/۱۷ ماه) کوتاه‌تر از زنان سالم (۷/۰۶ ± ۷/۹۱/۹۱ ماه) بود. علاوه بر این، میانگین تعداد سقط در زنان مبتلا به سرطان پستان (۰/۲۲ ± ۰/۷۱) بود در حالی که در زنان سالم (۰/۳۲ ± ۰/۱۵) بود. نتایج نشان داد که میانگین مدت زمان مصرف قرص پیشگیری از بارداری در زنان مبتلا به سرطان پستان نسبت به زنان سالم به ترتیب (۹/۳۴ ± ۹/۶۸) و (۸/۵۲ ± ۳۳/۲۹) ماه بود.

فراوانی عوامل خطر سرطان پستان در افراد مبتلا و سالم است در جدول ۲ خلاصه شده است. در زنان مبتلا به سرطان پستان نسبت به زنان سالم، فراوانی سن شروع قاعدگی ≤ 13 سال (۶۲/۸٪ در برابر ۵۴/۵٪)، سن اولین بارداری > 22 سال (۸۱/۸٪ در برابر ۷۲/۳٪)، سابقه مصرف قرص پیشگیری از بارداری (۷۱/۱٪ در برابر ۵۳/۳٪)، سابقه سقط جنین (۴۴/۶٪ در برابر ۳۵/۳٪)، عدم سابقه زایمان (۶/۶٪ در برابر ۳/۵٪)، شیردهی ≤ 11 ماه (۳۲/۲٪ در برابر ۱۹/۸٪)، سن یائسگی > 46 سال (۳۹/۷٪ در برابر ۲۴/۶٪)، درمان هورمونی بعد از یائسگی (۳۵/۵٪ در برابر

جدول ۲: توزیع عوامل خطر سرطان پستان در هر دو گروه

متغیر	گروه مورد (۱۲۱ نفر)	گروه شاهد (۴۸۴ نفر)
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)
سن شروع قاعدگی (سال)		
≤۱۳	۷۶ (۶۲/۸)	۲۶۴ (۵۴/۵)
>۱۳	۴۵ (۳۷/۲)	۲۲۰ (۴۵/۵)
سن اولین حاملگی (سال)		
≤۲۲	۲۲ (۱۸/۲)	۱۳۴ (۲۷/۷)
>۲۲	۹۹ (۸۱/۸)	۳۵۰ (۷۲/۳)
سابقه مصرف قرص‌های پیشگیری از بارداری		
بلی	۸۶ (۷۱/۱)	۲۵۸ (۵۳/۳)
خیر	۳۵ (۲۸/۹)	۲۲۶ (۴۶/۷)
سابقه سقط جنین		
بلی	۵۴ (۴۴/۶)	۱۷۱ (۳۵/۳)
خیر	۶۷ (۵۵/۴)	۳۱۳ (۶۴/۷)
سابقه زایمان		
بلی	۱۱۳ (۹۳/۴)	۴۶۷ (۹۶/۵)
خیر	۸ (۶/۶)	۱۷ (۳/۵)
مدت زمان شیردهی (ماه)		
≤۱۱	۳۹ (۳۲/۲)	۹۶ (۱۹/۸)
>۱۱	۸۲ (۶۷/۸)	۳۸۸ (۸۰/۲)
سن یائسگی		
≤۴۶	۷۳ (۶۰/۳)	۳۶۴ (۷۵/۴)
>۴۶	۴۸ (۳۹/۷)	۱۱۹ (۲۴/۶)
سابقه هورمون درمانی پس از یائسگی		
بلی	۴۳ (۳۵/۵)	۸۶ (۱۷/۸)
خیر	۷۸ (۶۴/۵)	۳۹۸ (۸۲/۲)
شاخص توده بدنی		
لاغر	۶ (۵/۰)	۱۷ (۳/۵)
نرمال	۱۱ (۹/۱)	۱۲۷ (۲۶/۲)
اضافه وزن	۶۴ (۵۲/۹)	۲۲۶ (۴۶/۷)
چاق	۴۰ (۳۳/۱)	۱۱۴ (۲۳/۵)

نتایج بررسی تأثیر متغیرهای مورد نظر در جدول ۳ ارائه شده است. مهمترین هدف این مطالعه مقایسه ارتباط بین عوامل باروری و سرطان پستان بوده است. آزمون رگرسیون تک متغیره برای بررسی تأثیر عوامل خطر مختلف بر احتمال ابتلا به سرطان پستان استفاده شد. بر این اساس هورمون درمانی بعد از یائسگی (۵/۷۲-۱/۶۸

OR: ۲/۶۴، CI: ۰/۹۵-۲/۶۴)، سن یائسگی بیش از ۴۶ سال (OR: ۲/۱۳، CI: ۱/۸۸-۵/۱۷)، شیردهی کمتر از ۱۱ ماه به میزان ۱/۸۱ برابر (OR: ۱/۷۱-۴/۰۹، CI: ۰/۹۵-۱/۸۱)، سابقه سقط جنین (OR: ۱/۶۸، CI: ۰/۶۲-۲/۷۶)، سابقه مصرف قرص‌های پیشگیری از بارداری (OR: ۱/۴۷، CI: ۰/۷۳-۲/۱۸)، سن منارک کمتر از

۱۳ سال (OR: ۱/۴۲، ۹۵٪ CI: ۰/۷۸-۱/۹۴)، اضافه وزن
یا چاقی (OR: ۱/۳۶، ۹۵٪ CI: ۰/۵۶-۱/۷۲) خطر سرطان
پستان را افزایش می دهند.

جدول ۳: آزمون رگرسیون لجستیک تک متغیره عوامل خطر سرطان پستان

عامل خطر	نسبت شانس	فاصله اطمینان (۹۵٪)		P_value
		حد بالا	حد پایین	
سن شروع قاعدگی				
≤۱۳	۱/۴۲	۰/۷۸	۱/۹۴	۰/۴۱
>۱۳	۱	-	-	
سن اولین بارداری				
≤۲۲	۱/۰۷	۰/۹۲	۱/۱۲	۰/۵۲
>۲۲	۱	-	-	
سابقه مصرف قرص های پیشگیری از بارداری				
بلی	۱/۴۷	۰/۷۳	۲/۱۸	۰/۱۹
خیر	۱	-	-	
سابقه سقط جنین				
بلی	۱/۶۸	۰/۶۲	۲/۷۶	۰/۲۳
خیر	۱	-	-	
سابقه زایمان				
خیر	۱/۱۲	۰/۸۶	۱/۱۸	۰/۳۶
بلی	۱	-	-	
سابقه شیردهی (ماه)				
≤۱۱	۱/۸۱	۱/۷۱	۴/۰۹	۰/۰۲
>۱۱	۱	-	-	
سن یائسگی				
>۴۶	۲/۱۳	۱/۸۸	۵/۱۷	۰/۰۱
≤۴۶	۱	-	-	
هورمون درمانی بعد از یائسگی				
بلی	۲/۶۴	۱/۶۸	۵/۷۲	۰/۰۱
خیر	۱	-	-	
شاخص توده بدنی				
لاغر	۱/۲۴	۰/۷۲	۱/۳۲	
نرمال	۱	-	-	۰/۲۷
اضافه وزن	۱/۲۸	۰/۶۴	۱/۴۳	
چاق	۱/۳۹	۰/۵۶	۱/۷۲	

ابتلا به سرطان پستان همراه بودند (جدول ۳). تأثیر
تعاملی این سه عامل خطر در یک مدل رگرسیون
لجستیک چند متغیره مورد ارزیابی قرار گرفت. بر اساس

آنالیز رگرسیون تک متغیره نشان داد که شیردهی کمتر از
۱۱ ماه (P=۰/۰۲)، سن یائسگی >۴۶ سال (P=۰/۰۱) و
درمان هورمونی بعد از یائسگی (P=۰/۰۱) با افزایش خطر

نتایج بدست آمده، هیچ یک از نسبت‌های احتمالی تعدیل شده همبستگی معنی‌داری با وقوع سرطان پستان نداشتند (جدول ۴).

جدول ۴: نتایج آزمون رگرسیون لجستیک چند متغیره عوامل خطر سرطان پستان

P_value	فاصله اطمینان (% ۹۵)		نسبت شانس	عامل خطر
	حد بالا	حد پایین		
۰/۰۰۱	-	-	۰/۰۰۳	Constant
۰/۱۴	۴/۳۸	۰/۷۹	۱/۸۴	شیردهی کمتر از ۱۱ ماه
۰/۱۸	۵/۱۲	۰/۸۶	۲/۰۶	سن یائسگی بیش از ۴۶ سال
۰/۱۲	۵/۴۲	۰/۵۸	۲/۴۳	هورمون درمانی بعد از یائسگی

بحث

نوآوری و مهمترین هدف این مطالعه، مقایسه عوامل خطر باروری سرطان پستان بوده است. همچنین پژوهش حاضر به تعیین تأثیر هریک از عوامل خطر سرطان پستان نیز پرداخته است. طبق یافته‌های این مطالعه، بیشتر بیماران مبتلا به سرطان پستان بالای ۴۵ سال سن، متاهل، خانه دار و دارای تحصیلات دیپلم بودند. افزایش سن خطر ابتلا به سرطان پستان را افزایش می‌دهد که بعد از ۴۵ سالگی این افزایش قابل توجه می‌شود. در تحقیقات متعدد، بیشترین شیوع سرطان پستان در بین زنان ۴۰ تا ۵۰ ساله گزارش شده است (۱۰) که با یافته‌های مطالعه حاضر سازگار است. در این مطالعه ۶۳/۶ درصد زنان گروه مبتلا به سرطان پستان خانه‌دار بودند. احتمالاً آگاهی بالاتر در میان زنان شاغل باعث کاهش تعداد بیماری‌ها در بین آنها شده است. در عین حال، برخی از مطالعات تحصیلات بالا و داشتن شغل را به دلیل قرار گرفتن در معرض استرس، سن بالای باروری، شیردهی کوتاه و غیره به‌عنوان یک عامل خطر برای سرطان پستان در نظر می‌گیرند (۱۱). به نظر می‌رسد تعریف تحصیلات به‌عنوان عامل خطر سرطان پستان نیازمند مطالعات طبقه‌بندی شده بیشتری است.

بر اساس نتایج بدست آمده، خطر ابتلا به سرطان پستان با درمان هورمونی پس از یائسگی، سن یائسگی >۴۶ سال، شیردهی کمتر از ۱۱ ماه، سابقه سقط جنین، استفاده از قرص پیشگیری از بارداری، سن منارک کمتر از ۱۳ سال،

اضافه وزن و چاقی افزایش می‌یابد. با این حال، این ارتباطات از نظر آماری و در سطح خطای ۵٪ معنی‌دار نبودند. این نتایج با یافته‌های یک مطالعه مورد شاهدهی که بر روی ۲۱۲ بیمار مبتلا به سرطان پستان انجام شد سازگاری دارد. در مطالعه مذکور مصرف قرص‌های پیشگیری از بارداری و قرص‌های هورمونی به میزان قابل توجهی خطر ابتلا به سرطان پستان را افزایش می‌دهند و عواملی مثل سن منارک بین ۱۲ تا ۱۳ سال، مدت شیردهی و شاخص توده بدنی گرچه با افزایش خطر ابتلا به سرطان پستان در ارتباط بودند اما این ارتباط معنی‌دار نبود (۱۲). یکی از محدودیت‌های مطالعه این است که تنها در دو بیمارستان در بصره انجام شد. مناطق و نژادهای دیگر باید با اندازه نمونه بزرگ‌تری مورد بررسی قرار گیرند و با نتایج مطالعه فعلی مقایسه شوند تا نتایج کاربردی‌تری ارائه شود. همچنین، توصیه می‌شود تعامل عوامل خطر دیگر برای سرطان پستان نیز مورد بررسی قرار گیرد. مطالعات با اندازه نمونه بزرگتر در گروه‌های طبقه‌بندی شده می‌توانند اندازه تأثیر دقیق‌تری از این عوامل خطر را ارائه دهند.

مطالعه حاضر نشان داد که هورمون درمانی پس از یائسگی و سن یائسگی >۴۶ سال، عوامل خطر مهمی برای سرطان پستان محسوب می‌شوند. پژوهشگران معتقدند که هورمون درمانی پس از یائسگی و همچنین تأخیر در سن یائسگی بافت پستان را برای مدت طولانی‌تری در معرض هورمون‌ها قرار می‌دهد. بنابراین، زنانی که دیرتر یائسه

آن تأثیر می‌گذارند (مانند قاعدگی و عوامل تولید مثلی) باید با در نظر گرفتن منطقه جغرافیایی و ملیت مورد بررسی قرار گیرد. علاوه بر این، نتایج نشان داد که شروع قاعدگی قبل از سن ۱۳ سال یک عامل خطر است. محققان معتقدند که ریسک ابتلا به سرطان پستان با افزایش سن قاعدگی کاهش می‌یابد. زیرا بدن زنان در طول چرخه قاعدگی ماهانه با استروژن تخمدانی مواجه می‌شود و هرچه زمان بیشتری زن به این هورمون‌ها مستعد باشد، ریسک بیشتری برایش وجود دارد.

در مطالعه حاضر، سابقه سقط نیز به عنوان یک عامل خطر سرطان پستان شناسایی شد. قطع و شکستن چرخه هورمونی طبیعی بارداری، خطر را افزایش می‌دهد. علاوه بر این، احتمال ابتلا به سرطان پستان در زنان چاق و دارای اضافه وزن نیز بیشتر است. بر اساس نتایج ما، احتمال بروز سرطان پستان در زنان چاق و دارای اضافه وزن (به خصوص پس از دوران یائسگی) نسبت به زنان با وزن نرمال، ۳۶ درصد بیشتر است. بر اساس مطالعات انجام شده در این زمینه، چاقی و اضافه وزن از مهمترین عوامل خطر سرطان پستان محسوب می‌شوند (۷). چاقی و اضافه وزن در زنان به دلیل عدم فعالیت و تغذیه نامناسب ایجاد می‌شود. انباشت سلول‌های چربی و تغییر در ترشح هورمون‌ها باعث تغییرات در چرخه قاعدگی و ناباروری می‌شوند که می‌تواند به افزایش سالانه نرخ بروز سرطان پستان کمک کنند. با توجه به وجود ارتباط احتمالی بین عوامل خطر مرتبط با سبک زندگی و بارداری، لازم است آموزش و توصیه‌هایی برای تغییر سبک زندگی، بهبود رژیم غذایی و افزایش فعالیت‌های جسمانی به شکل‌های مختلف ارائه شوند.

نتیجه‌گیری

مطالعه حاضر نشان داد که هورمون درمانی پس از یائسگی، سن یائسگی بیش از ۴۶ سال، شیردهی کمتر از ۱۱ ماه، استفاده از قرص‌های پیشگیری از بارداری، سن شروع قاعدگی کمتر از ۱۳ سال، سابقه سقط جنین و

می‌شوند نسبت به زنانی که زودتر به یائسگی می‌رسند، با خطر بیشتری مواجه هستند. برخی از پژوهشگران ارتباط بین یائسگی و سرطان پستان را مشاهده کرده‌اند (۱۳) در حالی که در برخی از مطالعات این ارتباط تأیید نشده است (۱۴).

پژوهش کنونی نشان داد که مدت شیردهی یکی از مهم‌ترین عوامل خطر برای سرطان پستان است. بطوری‌که زنانی که مدت شیردهی کمتر از ۱۱ ماه برای هر فرزند داشته‌اند خطر ابتلا به میزان ۱/۸۱ برابر افزایش داشته است. نرخ ابتلا به سرطان پستان با هر سال شیردهی ۰/۴ تا ۰/۵٪ کاهش می‌یابد. برخی مطالعات شیردهی طولانی را به‌عنوان یک عامل محافظتی در برابر سرطان پستان شناخته‌اند (۱۵). اما برخی بر عدم وجود توافق واحد در مورد اثر حفاظتی شیردهی بر سرطان پستان تأکید دارند (۱۶). پژوهشگران باور دارند که تغییرات در بافت پستان که همراه شیردهی رخ می‌دهد و عدم تخمک‌گذاری در دوران شیردهی (که باعث تغییرات در ترشح هورمون‌های تخمدانی می‌شود) در مقابله با سرطان پستان مؤثر هستند. یکی دیگر از عوامل تأثیرگذار، مدت زمان شیردهی است که در مطالعات مختلف متغیر است. این موضوع می‌تواند بر تفسیر نتایج تأثیر گذار باشد. به نظر می‌رسد تعیین حداقل مدت زمان شیردهی با اثر حفاظتی بر ابتلا به سرطان پستان می‌تواند نتیجه‌گیری دقیق‌تری را امکان‌پذیر نماید.

بخشی از یافته‌های این مطالعه نشان داد که استفاده از قرص‌های پیشگیری از بارداری باعث افزایش ۴۷ درصدی خطر ابتلا به سرطان پستان می‌شود. تحقیقات متعددی درباره اثرات قرص‌های پیشگیری از بارداری بر سرطان پستان انجام شده است که برخی از آنها همسو با نتیجه مطالعه حاضر (۱۷) و نتایج برخی گاهاً متضاد بوده است (۱۸). به دلیل دشواری در تعریف دقیق از تماس با قرص‌های پیشگیری از بارداری، تاریخ شروع و تداوم آن، ارتباط متفاوتی درباره همبستگی این متغیر با بروز سرطان پستان ارائه شده است. تأثیر الگوی باروری و عواملی که بر

پستان، باید برنامه ریزی مناسبی جهت انجام هرچه بیشتر غربالگری‌ها انجام شود.

تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌کنند که هیچ تعارض منافی در این پژوهش وجود ندارد.

همچنین اضافه وزن و چاقی، خطر ابتلا به سرطان پستان را افزایش می‌دهند. بنابراین، توصیه می‌شود اطلاعات لازم درباره عوامل قابل تغییر خطر سرطان پستان، مانند تشویق به شیردهی، به زنان در معرض خطر ارائه شود. همچنین برای افزایش آگاهی در مورد عوامل خطر سرطان

References

1. Afrazandeh SS, Ebrahimi M, Asadi F, Rajabi R. Investigating the Relationship between Social Support and the Attitude of Mastectomy Patients toward the Choice of Breast Reconstruction Surgery. *Iranian Journal of Breast Diseases*. 2022;15(3):84-98.
2. 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.
3. Giaquinto AN, Sung H, Miller KD, Kramer JL, Newman LA, Minihan A, et al. Breast cancer statistics, 2022. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2022;72(6):524-41.
4. Burstein H, Curigliano G, Thürlimann B, Weber W, Poortmans P, Regan M, et al. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Annals of Oncology*. 2021;32(10):1216-35.
5. Walsh S, O'Mahony M, Hegarty J, Farrell D, Taggart L, Kelly L, et al. Defining breast cancer awareness and identifying barriers to breast cancer awareness for women with an intellectual disability: A review of the literature. *Journal of Intellectual Disabilities*. 2022;26(2):491-508.
6. Khan SZ, Arecco L, Villarreal-Garza C, Sirohi B, Ponde NF, Habeeb B, et al. Knowledge, practice, and attitudes of physicians in low-and middle-income countries on fertility and pregnancy-related issues in young women with breast cancer. *JCO Global Oncology*. 2022;8:e2100153.
7. Momenimovahed Z, Salehiniya H. Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world. *Breast Cancer: Targets and Therapy*. 2019:151-64.
8. Lei S, Zheng R, Zhang S, Wang S, Chen R, Sun K, et al. Global patterns of breast cancer incidence and mortality: A population-based cancer registry data analysis from 2000 to 2020. *Cancer Communications*. 2021;41(11):1183-94.
9. Carmona CA, Yee S, Seminsky M, Glass K, Foong S, Lipson E, et al. Surgeon and Patient Reports of Fertility Preservation Referral and Uptake in a Prospective, Pan-Canadian Study of Young Women with Breast Cancer. *Annals of Surgical Oncology*. 2021:1-12.
10. Tillaevich KA. The impact of demographic change on the incidence of breast cancer in Uzbekistan. *European science review*. 2016 (1-2):126-9.
11. Pizot C, Boniol M, Mullie P, Koechlin A, Boniol M, Boyle P, et al. Physical activity, hormone replacement therapy and breast cancer risk: A meta-analysis of prospective studies. *European Journal of Cancer*. 2016;52:138-54.
12. Moradinazar M, Marzbani B, Shahebrahimi K, Shahabadi S, Marzbani B, Moradinazar Z. Hormone therapy and factors affecting fertility of women under 50-year-old with breast cancer. *Breast Cancer: Targets and Therapy*. 2019:309-19.
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. Steinberg J, Yap S, Goldsbury D, Nair-Shalliker V, Banks E, Canfell K, et al. Large-scale systematic analysis of exposure to multiple cancer risk factors and the associations between exposure patterns and cancer incidence. *Scientific Reports*. 2021;11(1):2343.
 15. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50 302 women with breast cancer and 96 973 women without the disease. *The lancet*. 2002;360(9328):187-95.
 16. Yang L, Jacobsen KH. A systematic review of the association between breastfeeding and breast cancer. *Journal of women's health*. 2008;17(10):1635-45.
 17. Hisham Mohammed M, Abbas Olewi S, Abdulrazzaq Assi M. Assessment of Hormonal Changes Due to Contraception Pills as Risk Factor of Breast Cancer at Najaf city. *Iranian Journal of Breast Diseases*. 2022;15(3):18-28.
 18. Barańska A, Błaszczuk A, Kanadys W, Malm M, Drop K, Polz-Dacewicz M. Oral contraceptive use and breast cancer risk assessment: A systematic review and meta-analysis of case-control studies, 2009–2020. *Cancers*. 2021;13(22):5654.