

## ارتباط بین شیمی درمانی و تاموکسیفن با بروز کبد چرب در زنان مبتلا به سرطان پستان

شهربانو کیهانیان<sup>۱</sup>، امیر هومن قریشی<sup>۲</sup>، زهرا فتوکیان<sup>۳\*</sup>، ملودی عمرانی نوا<sup>۴</sup>، فرزاد جاسمی زرگانی<sup>۵</sup>، محمد منصور ساروی<sup>۶</sup>

۱- دانشیار گروه خون و انکولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تنکابن، تنکابن، ایران

۲- پزشک عمومی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تنکابن، تنکابن، ایران

۳- دکترای آموزش پرستاری، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بابل، بابل، ایران

۴- استادیار گروه بیماری‌های عفونی و تب‌دار، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تنکابن، تنکابن، ایران

۵- استادیار گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور، اهواز، ایران

۶- متخصص رادیولوژی، بیمارستان امام سجاد(ع) رامسر، ایران

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۲/۳/۲

تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۶/۶

### چکیده

مقدمه: بیماری کبد چرب با رسوب قطرات چربی در کبد بیماران مشخص می‌شود. عوامل خطر سرطان پستان نیز شاخص توده‌ی بدنی، میزان چربی دریافتی از غذا و زیاد بودن چربی مرکزی است، بنابراین به نظر می‌رسد فراوانی کبد چرب در بیماران مبتلا به سرطان پستان بیشتر از افراد عادی باشد.

روش بررسی: در این مطالعه توصیفی - مقطعی، تمام بیماران مبتلا به سرطان پستان که طی سال‌های ۱۳۸۷ تا ۱۳۹۰ به بیمارستان امام سجاد(ع) شهرستان رامسر مراجعه کرده‌اند، مورد ارزیابی قرار گرفتند. پس از بررسی اولیه، ۱۰۰ بیمار وارد مطالعه شدند. بیماران تحت شیمی درمانی، یک بار قبل و یک بار بعد از اتمام شیمی درمانی تحت سونوگرافی شکمی قرار گرفتند. بیمارانی که علاوه بر شیمی درمانی، تاموکسیفن دریافت کردند، ۶ ماه بعد از مصرف تاموکسیفن نیز تحت سونوگرافی شکمی قرار گرفتند. سپس ارتباط بین شیمی درمانی و تاموکسیفن با بروز کبد چرب در بیماران مورد ارزیابی قرار گرفت.

نتایج: نتایج نشان داد که بعد از انجام شیمی درمانی، ۳۰٪ افراد دچار کبد چرب شدند. از میان ۷۰ نفری که بعد از انجام شیمی درمانی دارای کبد چرب نبودند، ۶۲ نفر تاموکسیفن دریافت کردند که ۴۵/۲٪ آنان بعد از دریافت تاموکسیفن دچار کبد چرب شدند. نتایج نشان داد که بین ابتلاء به کبد چرب بعد از دریافت تاموکسیفن با هیپرلیپیدمی ( $p=0/011$ ) و اضافه وزن ( $p=0/017$ ) رابطه آماری معنی‌داری وجود دارد.

نتیجه‌گیری: درمان سرطان پستان بخصوص با تاموکسیفن با افزایش خطر بروز کبد چرب مخصوصاً در زنان دارای چربی خون بالا و اضافه وزن همراه است.

واژه‌های کلیدی: سرطان پستان، کبد چرب، شیمی درمانی، تاموکسیفن

## مقدمه

بیماری کبد چرب، بیانگر طیفی از حالات بالینی و آسیب‌شناختی است که با رسوب قطرات چربی در کبد مشخص می‌شود و شامل طیفی از استئاتوز ساده تا بیماری‌های کبدی مثل استئاتوهپاتیت غیرالکلی، فیروز، سیروز و در نهایت سرطان هپاتوسلولار است (۱). این بیماری به عنوان یکی از شایع‌ترین بیماری‌های کبدی در کشورهای توسعه یافته‌ی غربی شناخته شده است. به طوری که بر اساس آمار منتشرشده، میزان شیوع آن در جوامع مختلف از ۲/۸ تا ۲۴ درصد متفاوت است. در مطالعه‌ای که در استان گلستان در سال ۱۳۸۵ انجام شد، میزان بیماری کبد چرب ۲ درصد در جمعیت عمومی بالاتر از ۱۸ سال گزارش شد (۲). این بیماری که به عنوان یکی از شایع‌ترین بیماری‌های کبدی در کشورهای توسعه یافته‌ی غربی شناخته شده است، با سوء مصرف الکل، چاقی، سوء تغذیه، دیابت شیرین، عوامل توکسیک، مصرف کورتیکواستروئیدها و عدم تعادل اندوکراین در ارتباط است. اغلب بیماران بدون علامت هستند و بسیاری از بیماران به علت افزایش آنزیم‌های کبدی در هنگام انجام آزمایش‌های معمول آزمایشگاهی و یا در حین بررسی سایر اختلالات مانند چاقی، دیابت، هایپرلیپیدمی و یا هایپرتانسیون کشف می‌شوند (۱). برای نخستین بار در جهان، Lanza و همکارش در مطالعه‌ای گزارش کردند که در بیوپسی کبد از طریق پوست تعدادی از مبتلایان به سرطان، استئاتوز مشاهده می‌شود (۳). بر اساس یافته‌های تعدادی از مطالعات اپیدمیولوژیک نیز، عوامل خطری مانند سرطان پستان، شاخص توده بدنی (BMI: Body Mass Index)، میزان مصرف چربی، افزایش چربی مرکزی بدن در ایجاد کبد چرب نقش دارند (۴-۶)، زیرا با افزایش وزن، تولید زنجیره بلند اسید چرب نیز افزایش می‌یابد که منجر به افزایش تجمع چربی در کبد می‌شود (۷). تولید اضافی استروژن و IGF-1: Insulin-Like Growth Factor) که در زنان چاق وجود دارد، عامل مهمی در تسریع پرولیفراسیون سلول‌های اپیتلیال پستانی است (۸-۱۰) و بروز کبد چرب ناشی از افزایش دریافت

اسیدهای چرب آزاد توسط کبد، افزایش تولید اسیدهای چرب در کبد، کاهش بتا‌اکسیداسیون اسیدهای چرب آزاد و کاهش سنتز یا ترشح VLDL: Very Low Density Lipoprotein باشد (۱۱). برخی مطالعات نیز نشان می‌دهد که داروهای آنتی‌استروژنی مانند تاموکسیفن که در درمان و پیشگیری سرطان پستان مورد استفاده قرار می‌گیرد، در ایجاد کبد چرب نقش دارند. به طوری که مطالعه Ogawa و همکاران این یافته را تأیید کرده است (۱۲). مطالعه Nguyen و همکاران نیز نشان دادند که در بیمارانی که تاموکسیفن دریافت می‌کنند، کبد چرب و بافت چربی محیطی افزایش می‌یابد، اما وجود رابطه بین مدت مصرف تاموکسیفن و ایجاد کبد چرب را رد کرد (۱۳). این در حالی است که Liu و همکاران علاوه بر اثبات ایجاد کبد چرب توسط تاموکسیفن، رابطه‌ای زمانی نیز برای آن یافتند. به این ترتیب که کبد چرب می‌تواند بعد از ۳ ماه مصرف تاموکسیفن هم ایجاد شود و در اکثر بیماران در طی ۲ سال اول مصرف تاموکسیفن، یافت شده است. همچنین کبد چرب ایجاد شده می‌تواند تا ۴ سال پس از قطع تاموکسیفن نیز تداوم یابد (۱۴). در مطالعه Cai و همکاران، همچنین Ahmed و همکارش نیز علت احتمالی فراوانی بالاتر کبد چرب در بیماران مبتلا به سرطان پستان، مصرف تاموکسیفن ذکر شده است (۱۵، ۱۶). Chu و همکاران نیز در مطالعه خود دریافت که فراوانی کبد چرب در بیماران مبتلا به سرطان پستان دو برابر (۴۵/۲ درصد) افراد غیرمبتلا (۲۰/۳ درصد) می‌باشد (۷). در مطالعه Bilici و همکاران نیز همبستگی معنی‌داری بین مصرف تاموکسیفن و بروز کبد چرب دیده شده است (۱۷). در حالی که در مطالعه Murata و همکاران در ژاپن ارتباطی بین سرطان پستان و کبد چرب مشاهده نشد. اما در مصرف‌کنندگان تاموکسیفن، فراوانی کبد چرب بالا بوده است (۱۸). در مطالعه دیگر Murata و همکاران با انجام بیوپسی کبد، فراوانی کبد چرب ۳۴/۲ درصد گزارش شد (۱۹). Nishino و همکاران نیز با انجام سی‌تی‌اسکن کبد، فراوانی کبد چرب را ۴۳/۲ درصد

گزارش کرده است (۲۰).

با وجود یافته‌های فراوان مبنی بر وجود ارتباط بین بروز کبد چرب و مصرف تاموکسیفن، مکانیسم دقیق بروز کبد چرب توسط تاموکسیفن ناشناخته است و نتایج ارائه شده نشان می‌دهد که تاموکسیفن سبب افزایش تری‌گلیسرید، کاهش LDL و کلسترول می‌شود. ممکن است تاموکسیفن سبب افزایش تری‌گلیسرید سرم و کاهش بتا‌اکسیداسیون کبدی لپید و تجمع چربی در کبد شود. از طرفی مهارکننده‌های آروماتاز سبب کاهش تری‌گلیسرید می‌شوند ولی تأثیری خنثی بر سطح LDL و کلسترول دارد. مقاومت به انسولین نیز نقش مهمی در پاتوژنز کبد چرب غیرالکلی دارد و Adams در مطالعه خود گزارش داد که از میان بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی، ۲۲٪ دارای دیابت و ۲۳٪ دارای هیپرلیپیدمی بودند. بنابراین در بیمارانی که تاموکسیفن مصرف می‌کنند، در صورت بروز کبد چرب حتماً باید غربالگری از نظر دیابت و هیپرلیپیدمی صورت گیرد. این احتمال نیز وجود دارد که کبد چرب ناشی از تاموکسیفن سبب ایجاد مقاومت به انسولین شود (۱۶). به طور کلی، بر اساس مطالعات گزارش شده، احتمال بروز کبد چرب در بیماران مبتلا به سرطان پستان بخصوص در مصرف‌کنندگان تاموکسیفن بالا است (۲۱)، با توجه به اینکه بیماری کبد چرب بدون علامت است ولی استئاتوهپاتیت ناشی از آن می‌تواند منجر به سیروز کبدی شود، از طرفی مطالعات اندکی در این زمینه انجام شده است، مطالعه حاضر با هدف بررسی فراوانی کبد چرب در بیماران مبتلا به سرطان پستان تحت درمان شیمی درمانی و تاموکسیفن انجام شده است.

### روش بررسی

مطالعه حاضر به صورت توصیفی - مقطعی می‌باشد. در این مطالعه تمام بیماران مبتلا به سرطان پستان که طی سال‌های ۱۳۸۷ تا ۱۳۹۰ به بیمارستان امام سجاد (ع) شهرستان رامسر مراجعه کرده بودند، مورد ارزیابی قرار گرفتند. روش کار بدین ترتیب بود که همه بیماران یک بار در هنگام تشخیص، از نظر وجود کبد چرب تحت سونوگرافی شکمی قرار گرفتند. سپس

افراد دارای کبد چرب از مطالعه خارج شدند. از میان بیمارانی که کبد چرب نداشتند، ۱۰۰ بیمار به روش نمونه‌گیری مستمر وارد مطالعه شدند. سپس بر اساس تشخیص پزشک متخصص، ۱۰۰ بیمار انتخاب شده در دو گروه تحت شیمی درمانی یا شیمی درمانی و تاموکسیفن قرار گرفتند. گروه تحت شیمی درمانی یک بار بعد از اتمام شیمی درمانی نیز تحت سونوگرافی شکمی جهت ارزیابی کبد چرب قرار گرفتند. در گروهی که علاوه بر شیمی درمانی، تاموکسیفن نیز دریافت می‌کردند، در دو دوره زمانی (یکبار بعد از اتمام شیمی درمانی و بار دوم در ۶ ماه بعد از مصرف تاموکسیفن) سونوگرافی شکمی جهت ارزیابی کبد چرب انجام شد. سپس هر یک از گروه‌ها از نظر ابتلاء به کبد چرب مقایسه شدند. در گروه تحت درمان شیمی درمانی و تاموکسیفن، در صورت ابتلاء افراد به کبد چرب در پس از پایان دوره شیمی درمانی، افراد از مطالعه خارج شدند و فقط افراد فاقد کبد چرب و افرادی که در پایان مرحله دوم سونوگرافی شده بودند، مورد ارزیابی قرار گرفتند. سپس بیمارانی که بعد از دریافت شیمی درمانی و تاموکسیفن، دچار کبد چرب شده بودند، از نظر متغیرهایی مانند BMI، ابتلاء به هیپرلیپیدمی، دیابت و هیپاتیت C مورد مقایسه قرار گرفتند.

معیارهای تشخیصی کبد چرب در سونوگرافی شامل وجود افزایش اکوژنیسیته کبدی (که شبیه به کمپلکس اکوی مرکزی کلیه می‌باشد) به همراه حداقل یکی از موارد زیر می‌باشد: افزایش تمایز بین اکوی کبد و کلیه، کاهش اکوی کبد از دیواره ورید پورت، کاهش اولتراسونیک پارانشیم کبد و افزایش اندازه کبد (۲۲، ۲۳). از آنجایی که ضایعات در کبد چرب به شکل منتشر است، لذا با سونوگرافی تشخیص مسجل می‌شود. به علاوه برای انجام سونوگرافی با دقت بالا، بیماران به یک متخصص رادیولوژی عضو هیئت علمی و با سابقه ۱۰ ساله ارجاع داده شده‌اند و گزارشات با معیارهای ارائه شده فوق تطبیق داده شد. اگر چه سی‌تی‌اسکن یک روش تشخیصی دقیق‌تر از سونوگرافی می‌باشد، اما به دلیل حساسیت خوب سونوگرافی و هزینه بالای سی‌تی‌اسکن در

این مطالعه از سونوگرافی و اندازه‌گیری آنزیم‌های کبدی برای تشخیص استفاده شده است (۲۴).

در مطالعه حاضر، ابتلا به هپاتیت C به صورت وجود (HCV-Ab: Hepatitis C Antibody) در یک نوبت آزمایش خون تعریف شد. تعریف دیابت نیز به صورت حداقل یکی از موارد زیر در هنگام تشخیص سرطان پستان می‌باشد: ۱- ارائه سابقه تشخیص دیابت، ۲- مصرف داروهای ضد دیابت، ۳- قند خون تصادفی بالای ۲۰۰ mg/dl (Random BS >200) در دو نوبت و ۴- قند خون ناشتای بالای ۱۲۵ mg/dl (FBS >125) در دو نوبت. هیپرلیپیدمی نیز به صورت وجود حداقل یکی از موارد زیر در هنگام تشخیص سرطان پستان تعریف شد: ۱- ارائه سابقه تشخیص هیپرلیپیدمی، ۲- مصرف داروهای ضد هیپرلیپیدمی و ۳- HDL < 50 mg/dl، LDL > 100 mg/dl و یا TG > 150 mg/dl. لازم به ذکر است که برای افزایش دقت آزمایشات، همه نمونه‌ها به یک مرکز معتبر آزمایشگاهی با دقت بالا در شهر تنکابن ارجاع داده شدند. معیار اضافه وزن نیز به صورت شاخص توده بدنی (BMI) بیشتر از ۲۵ تعریف شد. شاخص توده بدنی بر اساس فرمول وزن (برحسب کیلوگرم) تقسیم بر مجذور قد (بر حسب متر مربع) محاسبه شده است (۷).

بنابراین برای گردآوری داده‌ها از روش‌های زیر استفاده شد: ۱- نمونه خون از لحاظ تری‌گلیسرید، LDL، HDL، گلوکز، HCV-Ab و آنزیم‌های کبدی، ۲- نتایج سونوگرافی و ۳- چک لیست حاوی متغیرهایی مانند شاخص توده بدنی (BMI)، ابتلاء به هیپرلیپیدمی، دیابت، هپاتیت C و مصرف تاموکسیفن. داده‌های جمع‌آوری شده و با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۱۶ مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند. برای مقایسه متغیرهای کیفی (دو یا چند حالتی) از آزمون Chi-square و برای مقایسه متغیرهای کمی، از آزمون T-test استفاده شد. سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

## نتایج

میانگین سنی بیماران ۴۸/۶±۱۰/۵ سال بود. هیچکدام از

بیماران سابقه مصرف الکل نداشتند. از میان ۱۰۲ بیمار، ۲ نفر (۲٪) قبل از شروع شیمی درمانی کبد چرب داشتند که از مطالعه حذف شدند. از میان ۱۰۰ نفر (۹۸٪) باقیمانده، همگی شیمی درمانی (با یا بدون تاموکسیفن) دریافت کردند. از تعداد ۱۰۰ نفری که دارای کبد سالم بودند، بعد از انجام شیمی درمانی، ۳۰ نفر (۳۰٪) دچار کبد چرب شدند. از بین ۷۰ نفری که بعد از انجام شیمی درمانی فاقد کبد چرب بودند، ۶۲ نفر (۸۸/۶٪) تاموکسیفن دریافت کردند که از میان آنان، ۲۸ نفر (۴۵/۲٪) بعد از دریافت تاموکسیفن دچار کبد چرب شدند. به طور کلی از میان ۱۰۰ بیمار تحت درمان (شیمی درمانی با یا بدون تاموکسیفن)، ۵۸ نفر (۵۸٪) دچار کبد چرب شدند.

در مطالعه حاضر، از میان ۳۰ نفری که دارای کبد چرب بعد از انجام شیمی درمانی بودند، ۲۵ نفر (۸۳/۳٪) دارای اضافه وزن، ۹ نفر (۳۰٪) مبتلا به دیابت و ۱۴ نفر (۴۶/۷٪) نیز مبتلا به هیپرلیپیدمی بودند. نتایج نشان داد که بین ابتلاء به کبد چرب بعد از شیمی درمانی با اضافه وزن، دیابت و هیپرلیپیدمی نیز رابطه آماری معنی‌داری وجود ندارد (جدول ۱).

از میان ۷۰ نفری که پس از شیمی درمانی، فاقد کبد چرب بودند، ۶۲ نفر تاموکسیفن دریافت کردند که ۲۸ نفر (۴۵/۲٪) آنها بعد از دریافت تاموکسیفن دچار کبد چرب شده بودند. از این میان، ۲۶ نفر (۹۲/۹٪) دارای اضافه وزن بودند که پس از تجزیه و تحلیل داده‌ها و استفاده از آزمون آماری Chi Square رابطه آماری معنی‌داری بین کبد چرب بعد از دریافت تاموکسیفن و اضافه وزن به دست آمد ( $p < 0/05$ ). ۵ نفر (۱۷/۹٪) نیز مبتلا به دیابت و ۱۱ نفر (۳۹/۳٪) نیز دارای هیپرلیپیدمی بودند. نتایج نشان داد که بین ابتلاء به کبد چرب بعد از دریافت تاموکسیفن با دیابت رابطه آماری معنی‌داری وجود ندارد ( $p > 0/05$ ), در حالی که رابطه آماری معنی‌داری بین ابتلاء به کبد چرب بعد از دریافت تاموکسیفن و هیپرلیپیدمی وجود دارد ( $p < 0/05$ ) (جدول ۲). لازم به ذکر است که هیچکدام از افراد مورد بررسی در مطالعه حاضر مبتلا به هپاتیت C نبودند.

جدول ۱: توزیع فراوانی افراد مبتلا به کبد چرب برحسب برخی متغیرها بعد از اتمام شیمی درمانی

P-value	خیر		بلی		ابتلاء به کبد چرب	
	تعداد	(درصد)	تعداد	(درصد)	تعداد	متغیرها
۰/۵۹۸	۱۶	(۲۲/۹)	۵	(۱۶/۷)	بلی	اضافه وزن
	۵۴	(۷۷/۱)	۲۵	(۸۳/۳)	خیر	
	۱۰۰	(۱۰۰)	۳۰	(۱۰۰)	جمع	
۰/۱۱۱	۱۱	(۱۵/۷)	۹	(۳۰)	بلی	ابتلاء به دیابت
	۵۹	(۸۴/۳)	۲۱	(۷۰)	خیر	
	۱۰۰	(۱۰۰)	۳۰	(۱۰۰)	جمع	
۰/۱۸۹	۲۴	(۳۴/۳)	۱۴	(۴۶/۷۱)	بلی	هیپر لیپیدمی
	۴۶	(۶۵/۷)	۱۶	(۵۳/۳)	خیر	
	۷۰	(۱۰۰)	۳۰	(۱۰۰)	جمع	

جدول ۲: توزیع فراوانی کبد چرب بعد از دریافت تاموکسیفن بر حسب برخی متغیرها

P-value	خیر		بلی		ابتلاء به کبد چرب	
	تعداد	(درصد)	تعداد	(درصد)	تعداد	متغیرها
۰/۰۱۷	۲۴	(۷۰/۶)	۲۶	(۹۲/۹)	بلی	اضافه وزن
	۱۰	(۲۹/۴)	۲	(۷/۱)	خیر	
	۳۴	(۱۰۰)	۲۸	(۱۰۰)	جمع	
۰/۶۰۱	۴	(۱۱/۸)	۵	(۱۷/۹)	بلی	ابتلاء به دیابت
	۳۰	(۸۸/۲)	۲۳	(۸۲/۱)	خیر	
	۳۴	(۱۰۰)	۲۸	(۱۰۰)	جمع	
۰/۰۱۱	۷	(۲۰/۶)	۱۱	(۳۹/۳)	بلی	هیپر لیپیدمی
	۲۷	(۷۹/۴)	۱۷	(۶۰/۷)	خیر	
	۳۴	(۱۰۰)	۲۸	(۱۰۰)	جمع	

### بحث و نتیجه گیری

محدودیت زمانی در مطالعه حاضر، این یافته قابل بررسی نیست، لذا پیشنهاد می‌شود که در مطالعه‌ای به صورت پیگیری در آینده، فراوانی کبد چرب در ۶۲ بیمار تحت درمان تاموکسیفن مورد بررسی قرار گیرد.

به طور کلی نتایج نشان داد که از میان ۱۰۰ بیمار مبتلا به سرطان پستان که دارای کبد سالم بودند، بعد از اتمام دوره شیمی درمانی، ۳۰ نفر (۳۰٪) دچار کبد چرب شدند. این یافته با نتایج مطالعه Murata و همکاران، Chu و همکاران و Saverymuttu و همکاران مطابقت دارد (۲۲، ۱۸، ۷). در مطالعه آنان فراوانی کبد چرب بعد از اتمام دوره شیمی درمانی به

عوامل بسیاری بر محتوای چربی کبد و ایجاد کبد چرب بعد از شیمی درمانی و استفاده از تاموکسیفن به عنوان هورمون درمانی مؤثر هستند. از آنجایی که در مطالعه حاضر، مدت درمان با تاموکسیفن در همه افراد یکسان بود، لذا تأثیر مدت زمان مصرف این دارو بر ایجاد کبد چرب قابل بررسی نمی‌باشد. البته نتایج برخی مطالعات نشان می‌دهد که فراوانی کبد چرب در افرادی که ۲ سال از تاموکسیفن استفاده کرده بودند، مشابه افرادی است که این دارو را به مدت ۵ سال دریافت کردند. همچنین در ۷۹/۳ درصد افراد، ۱-۲ سال بعد از قطع مصرف تاموکسیفن، علائم استئاتوز بهبود یافت (۲۰). با توجه به

ترتیب ۳۴/۲، ۴۵/۲ درصد گزارش شده است، اما ارتباط معنی‌داری بین شیمی درمانی و بروز کبد چرب مشاهده نشد ( $p=0/59$ ). در مطالعه Bilici و همکاران نیز میزان استئاتوز در زنان سالم، تازه مبتلا به سرطان پستان و بعد از اتمام شیمی درمانی به ترتیب ۴۸، ۶۳ و ۷۲ درصد گزارش شده است و ارتباط معنی‌داری بین شیمی درمانی سرطان پستان با بروز کبد چرب مشاهده شد (۱۷). مطالعات دیگر نشان می‌دهد که سرطان پستان به عنوان یک عامل خطر بروز کبد چرب محسوب می‌شود. دلیل این ارتباط، به عامل چاقی به عنوان یک عامل خطر سرطان پستان مربوط می‌شود. زیرا با افزایش وزن، ساخت زنجیره بلند اسید چرب افزایش می‌یابد. با افزایش تولید زنجیره‌های بلند اسید چرب، رسوب آن در کبد افزایش یافته و منجر به بروز کبد چرب می‌شود (۷).

از میان ۷۰ بیماری که بعد از انجام شیمی درمانی دارای کبد چرب نبودند، ۶۲ نفر تاموکسیفن دریافت کردند که ۲۸ نفر آنان ( $45/2$ ) بعد از دریافت تاموکسیفن دچار کبد چرب شدند. این یافته‌ها نیز با نتایج مطالعه Chu و همکاران و Bilici و همکاران مطابقت دارد. در مطالعه Chu و همکاران از میان ۲۱۷ بیماری که مورد بررسی قرار گرفتند، ۴۵/۲ درصد بعد از اتمام دوره درمان دچار کبد چرب شدند. در مطالعه Bilici و همکاران نیز ارتباط معنی‌داری بین مصرف تاموکسیفن و بروز کبد چرب مشاهده شد (۷، ۱۷). در مطالعه Bruno و همکاران، افزایش استئاتوهپاتیک غیرالکلی در ۲ سال اول درمان با تاموکسیفن گزارش شد و در گروهی که به جای تاموکسیفن از placebo استفاده کرده بودند، میزان استئاتوهپاتیک غیرالکلی افزایش نیافت (۲۵). در مطالعه حاضر از ۱۰۰ بیماری که در مطالعه شرکت کردند، ۵۸ نفر ( $58$ ) دچار کبد چرب شدند که تا حدودی نشان‌دهنده اثر درمان سرطان پستان بر بروز کبد چرب می‌باشد. همچنین در مطالعه حاضر، بین متغیرهای اضافه وزن و بروز کبد چرب و هیپرلیپیدمی و بروز کبد چرب بعد از درمان با تاموکسیفن رابطه آماری معنی‌داری به دست آمد که با مطالعه Chu و همکاران مطابقت دارد (۷).

در مطالعه Bilici و همکاران در ترکیه نیز، میزان بروز کبد

چرب در گروه مبتلا به سرطان پستان، ۷۲٪ گزارش شده است (۱۷) که در مقایسه با نتیجه مطالعه حاضر ( $58$ )، نشانگر نقش مهم درمان سرطان پستان بر ایجاد کبد چرب می‌باشد. در مطالعه Murata و همکاران در ژاپن در گروه تحت درمان با تاموکسیفن (۱۰۵ بیمار)، ۴۰ نفر ( $38$ ) دچار کبد چرب شدند (۱۹). در مطالعه Liu و همکاران نیز از میان ۱۵۶ بیماری که تحت درمان با تاموکسیفن بودند، ۸۲ نفر ( $52/5$ ) دچار کبد چرب شدند (۱۴). در مطالعه Nishinu و همکاران در گروه تحت درمان با تاموکسیفن، از میان ۶۷ بیمار، ۲۲ نفر ( $43/2$ ) دچار کبد چرب شدند (۲۰) که با یافته‌های مطالعه حاضر مطابقت دارد. اما در مطالعه Saphner و همکاران در آمریکا از میان ۱۱۰۵ بیمار مبتلا به سرطان پستان، تنها ۱۷ بیمار ( $1/54$ ) بعد از درمان دچار کبد چرب شدند (۲۶) در حالی که در مطالعه حاضر از ۱۰۰ بیمار تحت درمان، ۵۸ نفر ( $58$ ) دچار کبد چرب شدند که نشان‌دهنده عدم مطابقت این دو مطالعه در بروز کبد چرب در مبتلایان به سرطان پستان است. بررسی این یافته‌ها نشان می‌دهد که در مطالعاتی که حجم نمونه، تقریباً مشابه حجم نمونه مطالعه حاضر است، نتایج مشابه می‌باشد. لذا شاید یکی از دلایل وجود اختلاف یافته‌ها با مطالعه Saphner و همکاران به حجم نمونه مرتبط باشد. البته دلایل متعدد دیگری مانند نژاد، چاقی، ابتلاء به دیابت، سن و طول مدت درمان تاموکسیفن نیز مؤثر هستند (۲۶). گزارشات کمی در مورد استئوهپاتیت همراه با تاموکسیفن و انفیلتراسیون چربی چندکانونی مشاهده شده است. به طور کلی استئوهپاتیت ممکن است منجر به سیروز کبدی شود، اما کبد چرب علائمی ندارد. بنابراین باید توجه به تغییرات مرفولوژیک در بیماران تحت درمان تاموکسیفن انجام شود (۷).

نتایج آزمون آماری Chi Square نشان داد که بین ابتلاء به کبد چرب بعد از دریافت تاموکسیفن با هیپرلیپیدمی و اضافه وزن رابطه آماری معنی‌داری وجود دارد. این یافته نیز با نتایج مطالعه Saphner و همکاران مطابقت دارد. زیرا در مطالعه وی در افراد مصرف کننده تاموکسیفن که BMI بالاتری داشتند، بروز کبد چرب بیشتر بوده است (۲۶). نتایج مطالعه Nguyen و

درمانی و هورمون درمانی (تاموکسیفن) بر ایجاد کبد چرب، مطالعات به صورت مورد و شاهد انجام شده است و از طرفی در این تحقیق امکان تقسیم بیماران به دو گروه مورد و شاهد میسر نبود، پیشنهاد می‌شود که تحقیق دیگر و با حجم نمونه گسترده‌تر به منظور اثبات این مطلب انجام شود تا با اثبات رابطه بین درمان سرطان پستان و بروز کبد چرب، تدابیر درمانی خاصی برای جلوگیری از این مشکل اتخاذ شود و از تحمیل هزینه بیشتر بر بیماران جلوگیری به عمل آید. همچنین پیشنهاد می‌شود مصرف داروهای آنتی‌اکسیدان (Vit.E) جهت جلوگیری از پیشرفت کبد چرب در بیماران مبتلا به سرطان پستان مورد مطالعه قرار گیرد.

#### سپاسگزاری

از تمامی کسانی که در به ثمر رساندن این مطالعه نقش داشتند، سپاسگزاری می‌شود.

همکاران نیز نتایج مشابهی را نشان داد. به طوری که بین بروز کبد چرب در مصرف کنندگان تاموکسیفن و متغیرهای BMI، چربی احشایی و تراکم چربی کبد ارتباط آماری معنی‌دار وجود داشت (۱۳).

به طور کلی، ظاهر بالینی تغییرات کبد چرب ممکن است منتشر، موضعی یا چندکانونی باشد که در برخی مواقع، باعث شک پزشکان به احتمال متاستاز کبدی در افراد تحت درمان شیمی درمانی یا شیمی درمانی و تاموکسیفن می‌شود، لذا عاقلانه است که عملکرد کبد با تصویربرداری در مبتلایان به سرطان پستان مورد ارزیابی قرار گیرد (۷).

بر اساس نتایج این مطالعه، درمان سرطان پستان بخصوص با تاموکسیفن با افزایش خطر بروز کبد چرب مخصوصاً در زنانی که دارای چربی خون بالا و اضافه وزن هستند، همراه است. اما با توجه به اینکه در تحقیقات گذشته برای اثبات تأثیر شیمی

#### References:

- 1- Khoshbaten M, Fatahi E, Soomi MH, Tarzmani MK, Farhang S, Majidi G, et al. *Clinico-biochemical comparison of patients with nonalcoholic fatty liver disease and healthy population*. Zahedan J Res Med Sci 2009; 11(1): 13-21. [Persian]
- 2- Jamali R, Jamali A. *Non-alcoholic fatty liver disease*. Fheyz 2010; 14(2): 169-79. [Persian]
- 3- Lanza FL, Nelson RS. *Fatty metamorphosis of the liver in malignant neoplasia. special reference to carcinoma of the breast*. Cancer 1968; 21(4): 699-705.
- 4- Gray GE, Pike MC, Henderson BE. *Breast cancer incidence and mortality rate in different countries in relation to known risk factors and dietary practices*. Br J Cancer 1979; 39(1): 1-7.
- 5- Choi NW, Howe GR, Miller AB, Matthews V, Morgan RW, Munan L, et al. *An epidemiologic study of breast cancer*. Am J Epidemiol 1978; 107(6): 510-21.
- 6- Hirayama T. *Epidemiology of breast cancer with special reference to the role of diet*. Prev Med 1978; 7(2): 173-95.
- 7- Chu CH, Lin SC, Shih SC, Kao CR, Chou SY. *Fatty metamorphosis of the liver in patients with breast cancer: Possible associated factors*. World J Gastroenterol 2003; 9(7): 1618-20.
- 8- Schapira DV, Kumar NB, Lyman GH, Cox CE. *Abdominal obesity and breast cancer risk*. Ann Intern Med 1990; 112(3): 182-6.

- 9- Peyrat JP, Bonnetterre J, Beuscart R, Dijane J, Demaille A. *Insu lin-like growth factor receptors in human breast cancer and their relation to estradiol and progesterone receptors*. Cancer Res 1988; 48(22): 6429-33.
- 10- Kern WH, Hegar AH, Payne JH, Dewind LT. *Fatty metamorphosis of the liver in morbid obesity*. Arch Pathol 1973; 96(5): 342-6.
- 11- Lombardi B. *Consideration on the pathogenesis of fatty liver*. Lab Invest 1966; 15(1 Pt 1): 1-20.
- 12- Ogawa Y, Murata Y, Nishioka A, Inomata T, Yoshida S. *Tamoxifen-induced fatty liver in patients with breast cancer*. Lancet 1998; 351(9104): 725.
- 13- Nguyen MC, Stewart RB, Banerji MA, Gordon DH, Kral JC. *Relationships between tamoxifen use, liver fat and body fat distribution in women with breast cancer*. Int J Obesity 2001; 25(2): 296-8.
- 14- Liu CL, Huang JK, Cheng SP, Chang YC, Lee JJ, Liu TP. *Fatty liver and transaminase changes with adjuvant tamoxifen therapy*. Anticancer Drugs 2006; 17(6):709-13.
- 15- Cai Q, Bensen M, Greene R, Kirchner J. *Tamoxifen-induced transient multifocal hepatic fatty infiltration*. Am J Gastroenterol 2000; 95(1): 277-9.
- 16- Ahmed MH, Osman KA. *Tamoxifen induced-non-alcoholic steatohepatitis (NASH): Has the time come for the oncologist to be diabetologist Breast Cancer Research and Treatment*. Springer 2006; 97(2): 223-4.
- 17- Bilici A, Ozguroglu M, Mihmanli I, Turna H, Adaletli I. *A case-control study of non-alcoholic fatty liver disease in breast cancer*. Med Oncol 2007; 24(4): 367-71.
- 18- Murata Y, Ogawa Y, Saibara T, Nishioka A, Fujiwara Y, Fukumoto M, et al. *Unrecognized hepatic steatosis and non-alcoholic steatohepatitis in adjuvant tamoxifen for breast cancer patients*. Oncol Rep 2000; 7(6): 1299-304.
- 19- Murata Y, Ogawa Y, Saibara T, Nishioka A, Takeuchi N, Kariya S, et al. *Tamoxifen-induced non-alcoholic steatohepatitis in patients with breast cancer: determination of a suitable biopsy site for diagnosis*. Oncol Rep 2003; 10(1): 97-100.
- 20- Nishino M, Hayakawa K, Nakamura Y, Morimoto T, Mukaiharu S. *Effects of tamoxifen on hepatic fat content and the development of hepatic steatosis in patients with breast cancer: high frequency of involvement and rapid reversal after completion of tamoxifen therapy*. AJR Am J Roentgenol 2003; 180(1): 129-34.
- 21- Sheth SG, Chopra S, Kaplan MM. *Epidemiology, clinical features, and diagnosis of nonalcoholic steatohepatitis*; 2012. Available from: [www.uptodate.com/Contents/epidemiology-clinical-features-and-diagnosis-of-nonalcoholic-fatty-liver-disease-in-adults](http://www.uptodate.com/Contents/epidemiology-clinical-features-and-diagnosis-of-nonalcoholic-fatty-liver-disease-in-adults).
- 22- Saverymuttu SH, Joseph AEA, Maxell JD. *Ultrasound scanning in the detection of hepatic fibrosis and steatosis*. Br Med J 1986; 292(6512): 13-15.
- 23- Sutton D. *Text book of radiology and imaging*. 6 th ed. USA. Churchill Livingstone; 1980. p. 1007.
- 24- American Gastroenterological Association (AGA) and the American Association for the Study of Liver



Diseases (AASLD) on Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *American gastroenterological association medical position statement: nonalcoholic fatty liver disease*. Gastroenterol 2002; 123: 1702-4.

- 25- Bruno S, Maisonneuve P, Casteliana P, Rotmensz N, Rossi S, Maggiono M, et al. *Incidence and risk factors for nonalcoholic steatohepatitis: prospective study of 5408 women enrolled in Italian tamoxifen chemoprevention trial*. BMJ. 2005; 330(7497): 932.
- 26- Saphner T, Triest-Robertson S, Li H, Holzman P. *The association of nonalcoholic steatohepatitis and tamoxifen in patients with breast cancer*. Cancer 2009; 115(14): 3189-95.

## ***Relationship between Chemotherapy and Tamoxifen with Incidence of Fatty Liver in Women with Breast Cancer***

Keyhanian Sh(MD)<sup>1</sup>, Ghoreishi AH(MD)<sup>2</sup>, Fotoukian Z (PhD)<sup>\*3</sup>, Omrani-nava M(MD)<sup>4</sup>, Jassemi-zergani F(MD)<sup>5</sup>, Saravi MM(MD)<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Department of Oncologist, Islamic Azad University, Tonekabon Branch, Mazandaran, Iran

<sup>2</sup>General Physician, Islamic Azad University, Tonekabon Branch, Mazandaran, Iran

<sup>3</sup>Department of Nursing Education, Babol University of Medical Sciences, Ramsar, Iran

<sup>4</sup>Department of Infectious Diseases, Islamic Azad University, Tonekabon Branch, Mazandaran, Iran

<sup>5</sup>Department of Gastroenterology, Jundishapour University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

<sup>6</sup>Radiologist, Imam Sajjad Hospital, Ramsar, Iran

**Received:** 27 Aug 2012

**Accepted:** 22 May 2013

### ***Abstract***

**Introduction:** Fatty liver disease is characterized by deposition of fat droplets in the liver of patients. According to some epidemiological studies; BMI, amount of fat intake from foods and high central fat are risk factors of breast cancer. This issue is one of the factors that cause high incidence of fatty liver in patients with breast cancer.

**Methods:** In this cross-sectional descriptive study, all patients with breast cancer were evaluated who referred to Imam Sajjad hospital of Ramsar during 2008 - 2011. After initial review, 100 patients were enrolled. Those who were treated by chemotherapy underwent abdominal Sonography for evaluation of fatty liver. Also, those patients who also received tamoxifen in addition to chemotherapy, underwent abdominal ultrasonography 6 months after taking tamoxifen. After that, relationship between treatment of breast cancer and fatty liver in studied patients was evaluated based on obtained information.

**Results:** The study results revealed that after chemotherapy, 30 (30%) patients were reported to have fatty liver. Out of 70 people that after chemotherapy did not have fatty liver, 62 patients received tamoxifen; and after taking tamoxifen, 45.2% developed fatty liver. Using Chi Square test, there was a significant relationship between fatty liver after receiving tamoxifen, hyperlipidemia ( $p=0.011$ ) and getting overweight ( $P=0.017$ ).

**Conclusion:** As the findings indicated, treatment of breast cancer especially with tamoxifen is associated with increased risk of fatty liver, especially in women who have hyperlipidemia and are overweight.

**Keywords:** Breast cancer; Chemotherapy; Fatty Liver; Tamoxifen

**This paper should be cited as:**

Keyhanian Sh, Ghoreishi AH, Fotoukian Z, Omrani-nava M, Jassemi-zergani F, Saravi MM. ***Relationship between chemotherapy and tamoxifen with incidence of fatty liver in women with breast cancer.*** J Shahid Sadoughi Univ Med Sci 2013; 21(3): 271-80.

**\*Corresponding author: Tel: +98 9125225151, Email: zfotokian2005@yahoo.com**