

# بررسی مورد شاهدی عوامل خطر کانسر اپیتلیالی تخمدان

دکتر فاطمه قائم مقامی نوری، استادیار بیمارستان امام خمینی بخش آنکولوژی ولیعصر

دکتر میترا مدرس گیلانی، استادیار بیمارستان امام خمینی بخش آنکولوژی ولیعصر

دکتر نسرین صادقی فرد، متخصص زنان و مامایی

## A Case-Control Study of Risk Factors For Epithelial Ovarian Cancer ABSTRACT

Ovarian cancer is second prevalent cancer among gynecologic malignancies and the most common type of ovarian cancer is epithelial form (85-90 percent). To detect the risk factors for the epithelial ovarian cancer, a case-control study was conducted in Valieasr hospital in 1988.

In this study, 118 cases with epithelial ovarian cancer (according histological records) and 240 controls without any gynecological cancer in gynecologic clinic had been interviewed. For data analysis, T-test, Chi2 test and logistic Regression have been used at  $\alpha = 0.05$  as level of significance.

The mean age in cases was  $50 \pm 13$  and in controls was  $49.9 \pm 12$  years, without significant different. The mean number of pregnancies and parity in cases was less than controls, significantly ( $P < 0.03$ ). The mean months of breast feeding in cases was less than controls ( $54.9 \pm 71.2$  versus  $82.4 \pm 62.7$ ) ( $P < 0.001$ ). The cases had a lower mean age of menarch than controls ( $P = 0.03$ ). 58 percent of cases and 21.3 percent of controls hadn't used any contraception methods ( $P = 0.00001$ ). The mean years of contraception was significantly less in cases versus controls ( $P < 0.001$ ). The odds Ratio for epithelial ovarian cancer was 0.24 (95 percent CI: 0.13-0.48) in OCP users, 0.47 (95 percent CI: 0.005-0.43) in TL method, and was 0.41 (95 percent CI: 0.22-0.76) in other contraception methods, relative to women who hadn't used any contraception methods.

This study reveals that epithelial ovarian cancer risk increases significantly with earlier menarch, decreasing number of pregnancy, deliveries duration of breast feeding and use of contraception methods. Use of contraception pill and tubal ligation method decreases risk of epithelial ovarian cancer.

**Key Words:** Epithelial ovarian cancer; oral contraception; breast feeding; pregnancy; parity; tubal ligation

t-test، آزمون Z و Logistic Regression در سطح

معنی داری ۰/۰۵ صورت گرفت.

میانگین سن گروه مورد ۱۳ سال و گروه شاهد  $12 \pm 49/9$  سال، بدون اختلاف معنی دار آماری بود. میانگین تعداد حاملگی و زایمان در گروه مورد بطور معنی دار کمتر از گروه شاهد بدست آمد ( $P < 0/03$ ). میانگین مدت شیردهی در گروه مورد  $61/2 \pm 54/9$  ماه و در گروه شاهد  $82/4 \pm 62/7$  ماه بود ( $P < 0/001$ ). گروه مورد دارای میانگین سنی منارک کمتری نسبت به گروه شاهد بود ( $1/6 \pm 13$  در برابر  $1/4 \pm 13/4$ ) ( $P = 0/03$ )، ۵۸ درصد از گروه مورد و ۲۱/۳ درصد از گروه شاهد سابقه هیچگونه جلوگیری از حاملگی نداشتند ( $P < 0/00001$ ). میانگین مدت زمان جلوگیری از حاملگی بطور معنی دار در گروه مورد کمتر از گروه شاهد بود ( $P < 0/001$ ). در مقایسه با افراد بدون پیشگیری از بارداری، نسبت شانس (Odds

## چکیده

کانسر تخمدان دومین کانسر شایع دستگاه تناسلی زنان است و اولین رتبه را از لحاظ مرگ و میر دارد. این بیماری، شایع ترین فرم تومورهای بدخیم تخمدانی از نوع اپیتلیال می باشد (۸۵-۹۵ درصد). به منظور تعیین عوامل خطر کانسر اپیتلیال تخمدان، مطالعه ای بصورت موردی - شاهدی در بیمارستان ولیعصر در سال ۱۳۷۷ انجام شد.

در این مطالعه، ۱۱۸ بیمار مبتلا به کانسر اپیتلیال تخمدانی (بر اساس جواب پاتولوژی) به عنوان گروه مورد و ۲۴۰ خانم مراجعه کننده به درمانگاه زنان که فاقد هرگونه کانسر ژنیتال بودند، بعنوان گروه شاهد وارد مطالعه شدند. اطلاعات از طریق مصاحبه وارد پرسشنامه شد و سپس آنالیز داده ها توسط

فول ترم ۰/۶۴ و برای ۵ بار یا بیشتر حاملگی فول ترم ۰/۲۴ بدست آمد و اگر حاملگی و زایمان همراه شیردهی بود اثر حفاظتی آن افزایش می یافت (۴). اثر حفاظتی مصرف OCP بر روی کانسر اپیتلیال تخمدان در مطالعات متعددی نشان داده شده است. در یک مطالعه موردی - شاهدهی بر روی زنان زیر ۶۰ سال، نسبت شانس ابتلا به کانسر تخمدان با مصرف OCP برابر ۰/۶ بود (۱) و در مطالعه مشابه دیگر این نسبت ۰/۱۱ حاصل شد (۳).

اکثر مطالعات بیانگر نقش حفاظتی شیردهی در برابر کانسر اپیتلیال تخمدان بوده اند. بر اساس مطالعه ای، هر ماه شیردهی با کاهش ریسک ۰/۹۹ همراه و این کاهش در ۶ ماه اول بعد از زایمان بیشتر بوده است (۴).

مطالعه Harvey و همکاران نیز ارتباط معکوس بین ریسک کانسر تخمدان با طول مدت شیردهی را نشان داد (۵).

Parazzini و همکاران در بررسی خود گزارش کردند خطر کانسر تخمدان با منارک زودرس و متوپوز دیررس افزایش می یابد (۱).

در مطالعه ای خطر کانسر تخمدان بین زنان نولی پار با تاریخچه نازایی ارتباط مثبت داشت (۳). Whitter more و همکاران معتقدند که عدم توانایی در باروری بدلیل اختلالات اندوکراین، این زنان را در معرض خطر دو برابر در مقابل کانسر تخمدان نسبت به زنان بارور قرار می دهد. آنها متوجه شدند که خطر بیماری همچنین با افزایش سالهای مقاربت بدون پیشگیری افزایش می یابد و در این رابطه، خطر ابتلا در زنانی که ۱۰ سال یا بیشتر مقاربت بدون پیشگیری داشته اند، ۱/۸ برابر زنانی بوده است که کمتر از ۲ سال مقاربت بدون پیشگیری داشته اند (۳).

در مطالعات انجام شده، ارتباطی بین درمان نازایی و کانسر تخمدان نشان داده نشده (۶-۳) و سرانجام سابقه TL (Tubal Ligation) و هیستریکتومی با کاهش ریسک کانسر تخمدان گزارش شده است (۷،۸).

مجموعاً در بررسی های عوامل خطر کانسر اپیتلیال تخمدان، توافق بر روی حاملگی و زایمان و مصرف OCP به عنوان عوامل حفاظتی بوده است ولی نقش سایر عوامل مورد بحث می باشد و نیاز به مطالعات بیشتر در این زمینه احساس می شود لذا این مطالعه بصورت موردی - شاهدهی برای شناخت بیشتر عوامل

(Ratio) ابتلا به سرطان اپی تلیال تخمدان در مصرف کنندگان OCP برابر ۰/۲۴ (۰/۴۶ - ۰/۱۳ CI: ۹۵ درصد)، در موارد بستن لوله ها برابر ۰/۴۷ (۰/۴۳ - ۰/۰۰۵ CI: ۹۵ درصد) و در سایر موارد پیشگیری از بارداری برابر ۰/۴۱ (۰/۲۲ - ۰/۷۶ CI: ۹۵ درصد) بود.

از این مطالعه می توان نتیجه گرفت که خطر کانسر اپی تلیالی تخمدان با پایین تر بودن سن منارک، کمتر بودن تعداد حاملگی، زایمان، مدت شیردهی و نیز استفاده از روش های پیشگیری از بارداری بطور معنی داری افزایش می یابد. مصرف OCP و استفاده از روش بستن لوله ها، خطر ابتلا به این کانسر را کاهش می دهد.

## مقدمه

در میان کانسرهای دستگاه تناسلی زنان، کانسر تخمدان دومین رتبه را از نظر شیوع و اولین رتبه را از نظر مرگ و میر دارد (۱).

حدود ۸۵ تا ۹۰ درصد تومورهای بدخیم تخمدان از نوع کانسرهای اپیتلیال می باشند (۱)، که در اکثر موارد در مراحل پیشرفته بیماری تشخیص داده می شوند (۲).

در رابطه با عوامل خطر کانسر اپیتلیال تخمدان مطالعات متعددی در دیگر کشورها صورت گرفته است.

نتایج حاصل از یک مطالعه مورد - شاهدهی بر روی ۱۱۴۰ بیمار و ۲۷۲۴ شاهد، نقش حفاظتی حاملگی و زایمان را نسبت به عدم آن و نیز افزایش اثر حفاظتی آن را با افزایش تعداد حاملگی و زایمان نشان داد. زنان با سابقه ۴ بار زایمان یا بیشتر نسبت به زنان نولی پار ۰/۶ بار در معرض خطر ابتلا به کانسر تخمدان بودند (OR = ۰/۶ CI: ۰/۵-۰/۸).

همچنین ارتباط معکوس بین تعداد موارد زایمان ترم و کانسر تخمدان مشخص شد (۳،۴). در مطالعه McGowan و همکاران، افراد نولی گراوید نسبت به گروه زنان زایمان کرده، ۲/۴۵ بار بیشتر در معرض خطر ابتلا به کانسر تخمدان بودند و ریسک کانسر تخمدان در زمانی که یکبار زایمان داشتند نسبت به ۵۸ که ۳ بار یا بیشتر زایمان داشتند ۱/۲۷ بود (۱).

در یک مطالعه موردی - شاهدهی دیگر، در مقایسه با افراد نولی پار، شانس ابتلا به کانسر اپیتلیال تخمدان برای حاملگی

میانگین تعداد زایمان فول ترم نیز بطور معنی دار در گروه مورد کمتر از گروه شاهد بود (۳/۶ در برابر ۴/۵) ( $P = ۰/۰۱$ ) (جدول ۱).

میانگین مدت شیردهی برحسب ماه در گروه مورد و شاهد به ترتیب ۵۴/۹ و ۸۲/۴ ماه حاصل شد که تفاوتی معنی دار داشت ( $P < ۰/۰۰۱$ ) (جدول ۱).

مقایسه میانگین سن منارک بین دو گروه اختلاف آماری معنی دار نشان داد ( $P = ۰/۰۳$ ) (جدول ۱).

تفاوت آماری معنی داری از نظر میانگین سن منوبوز و تعداد سقط بین گروه مورد و شاهد دیده نشد (جدول ۱). در این مطالعه، ۵۸ درصد (۶۸ نفر) در گروه مورد و ۲۱/۳ درصد (۵۱ نفر) در گروه شاهد هیچگونه جلوگیری از حاملگی را ذکر نمی کردند که از نظر آماری اختلافی معنی دار بود ( $P < ۰/۰۰۰۰۱$ ) (جدول ۲).

میانگین مدت زمان جلوگیری از حاملگی در گروه مورد بطور معنی دار کمتر از گروه شاهد بود. (۳/۳ سال در برابر ۷/۶ سال) ( $P < ۰/۰۰۱$ ) (جدول ۱).

از نظر نوع جلوگیری، در گروه مورد و شاهد به ترتیب ۱۷/۱ درصد و ۳۶/۳ درصد OCP، ۰/۸ درصد و ۱۶/۷ درصد TL و ۲۳/۹ درصد و ۲۵/۸ درصد سایر وسایل پیشگیری از حاملگی را استفاده کرده بودند (جدول ۲).

با استفاده از مدل Logistic Regression، نسبت شانس (Odds Ratio) هر یک از روشهای پیشگیری از بارداری نسبت به گروه بدون روش پیشگیری محاسبه شد. این نسبت برای OCP برابر ۰/۲۴، TL برابر ۰/۰۴۷ و برای سایر روشها ۰/۴۱ حاصل گردید (جدول ۳).

گروه مورد سابقه ای از عمل جراحی هیستریکتومی (TAH) نداشت در حالیکه ۵/۴ درصد (۱۳ نفر) از گروه شاهد دارای سابقه چنین عملی بودند. با آزمون آماری این اختلاف معنی دار نبود.

سابقه TL بعنوان عمل جراحی در یک نفر از گروه مورد (۰/۸ درصد) و ۴۰ نفر از گروه شاهد (۱۶/۷ درصد) وجود داشت که از نظر آماری قویاً معنی دار بود ( $P < ۰/۰۰۱$ ).

خطر کانسر اپیتلیال تخمدان در بیمارستان ولیعصر تهران صورت گرفت.

## مواد و روشها

این مطالعه بصورت موردی - شاهدهی انجام شد. جامعه مورد بررسی شامل بیماران بستری در بخش انکولوژی جراحی زنان ولیعصر یا موارد درمان شده مراجعه کننده به درمانگاه زنان جهت پیگیری مراقبت در سال ۱۳۷۷ بود که مبتلا به کانسر اولیه اپی تلیال تخمدان از نوع invasive بر اساس تشخیص هیستولوژیک بودند. جامعه کنترل را زنان مراجعه کننده به درمانگاه ژنیکولوژی بیمارستان امام خمینی در همان سال تشکیل می دهند که مبتلا به هیچ نوع کانسر ژینیتال نبودند.

مجموعاً ۱۱۸ بیمار بعنوان گروه مورد و ۲۴۰ خانم بعنوان گروه شاهد برای مطالعه انتخاب شدند.

اطلاعات از طریق مصاحبه با هر فرد وارد پرسشنامه شد. داده پردازی توسط نرم افزار SPSS و آنالیز داده ها بوسیله t-test، آزمون کای دو در سطح معنی داری  $\alpha = ۰/۰۵$  انجام شد. جهت تعیین متغیرهایی که ارتباط معنی داری با احتمال ابتلا داشتند از روش Backward elimination استفاده شد و سپس بر اساس آن تحلیل آماری بر اساس مدل Logistic Regression انجام گردید و Odds Ratio برای عوامل خطر مفروض با حدود اطمینان ۹۵ درصد محاسبه گشت.

## یافته ها

در این مطالعه، میانگین سن گروه مورد  $۱۳ \pm ۵۰$  سال و گروه شاهد  $۱۲ \pm ۴۹/۹$  سال و اختلاف آماری معنی دار نداشت.

میانگین تعداد حاملگی در گروه مورد  $۳/۵ \pm ۴/۲$  و در گروه شاهد  $۲/۹ \pm ۵/۱$  بود که از نظر آماری دارای اختلافی معنی دار بود ( $P = ۰/۰۲$ ).



مطالعه Parazzini و همکارانش نشان داده است که ریسک بیماری با منارک زودرس و منوبوز دیررس افزایش می یابد (۱). اما در مطالعه دیگری چنین ارتباطی ذکر نشده است (۳).

در بررسی ما، میزان فراوانی کسانی که هیچگونه روش پیشگیری از بارداری نداشتند در گروه مورد بیش از گروه شاهد بود (۵۸ درصد در برابر ۲۱/۳ درصد) که این نتیجه با یافته های دیگر محققین هم خوانی دارد.

در مطالعه whitter more و همکاران، با افزایش سالهای مقاربت بدون پیشگیری ریسک کانسر اپیتلیال تخمدان افزایش نشان می داد (۳).

در بررسی ما، میزان سابقه مصرف OCP در گروه مورد بطور چشمگیر کمتر از گروه شاهد بود. (۱۷/۱ درصد در برابر ۳/۳۶ درصد) و این نشانه اثر محافظتی از ابتلا به کانسر اپیتلیال تخمدان با سابقه مصرف OCP بود. چنین ارتباطی را سایر مطالعات نیز نشان داده اند. در مطالعه مورد - شاهدی که توسط Rosen berg و همکاران انجام شد، بین بیماران ۲۶ درصد و بین گروه شاهد ۳۵ درصد سابقه مصرف OCP داشتند (۱) و در مطالعه دیگری نشان داده شد که مصرف OCP بخصوص در سنین ۳۵ تا ۵۵ سالگی ریسک کانسر تخمدان را کم می کند (۳).

در مطالعه ما سابقه نازایی همراه با ریسک کانسر اپیتلیال تخمدان نشان داده شد. در گروه مورد ۱۵/۳ درصد و در گروه شاهد ۳/۸ درصد دارای سابقه نازایی بودند. ولی از نظر درمان طبی نازایی دو گروه اختلاف معنی دار آماری نشان ندادند. در مطالعه Whittmore نیز سابقه نازایی بعنوان یک عامل خطر کانسر تخمدان ذکر شده است و مشخص شده است زنان ازدواج کرده نولی پار خطر بیشتری برای ابتلا به کانسر تخمدان نسبت به زنان ازدواج نکرده و یا نولی پار بدون سابقه نازایی دارند (۴، ۳). از نظر ارتباط درمان نازایی با کانسر تخمدان نیز گزارش اکثر تحقیقات مشابه نتیجه تحقیق ما می باشد (۳، ۷).

ما در بررسی خود به تفاوت برجسته ای بین دو گروه از نظر سابقه جراحی TL رسیدیم. این سابقه در گروه مورد بسیار کمتر از گروه شاهد به چشم می خورد (۰/۸ درصد در مقابل ۱/۹ درصد) بنظر می رسد که شاید سابقه TL و هیستروکتومی از این نظر خطر بیماری را کم می کند که هنگام عمل جراحی تخمدان ها دیده و معاینه می شوند و در صورتی که کانسر وجود داشته باشد تشخیص داده می شود. شاید هم چون این اعمال

## بحث

در این مطالعه ۱۱۸ مورد شناخته شده کانسر اپیتلیال تخمدان و ۲۴۰ خانم عاری از هرگونه کانسر ژنیتال در بیمارستان امام خمینی و ولیعصر در سال ۱۳۷۷ از نظر عوامل خطر کانسر اپیتلیال تخمدان بررسی و مقایسه شدند.

میانگین سنی دو گروه مشابه و بدون اختلاف معنی دار آماری بود (۱۳ - ۵۰ سال در گروه مورد و ۱۲ - ۴۹/۹ سال در گروه شاهد).

میانگین تعداد حاملگی و زایمان در گروه مورد بطور برجسته کمتر از گروه شاهد بود و در حقیقت نشانگر وجود ارتباط معنی دار بین کانسر اپیتلیال تخمدان و تعداد حاملگی و زایمان بود که با یافته های دیگران همخوانی دارد.

در مطالعه مورد شاهدی انجام شده در اروپا، خطر ابتلا به کانسر تخمدان با افزایش تعداد زایمان ها کاهش نشان داد (۳) و در مطالعه مشابه دیگر در کانادا زایمان با کاهش مشخص در ریسک کانسر تخمدان همراه بود (۵).

در مطالعه ما ارتباطی بین سقط و کانسر اپیتلیال تخمدان مشاهده نشد در حالیکه در بررسی انجام شده در اروپا ارتباط معکوس بین تعداد موارد سقط و کانسر تخمدان دیده شد (۳).

در بررسی ما کانسر اپیتلیال تخمدان با شیردهی ارتباط معنی دار آماری نشان داد. در گروه مبتلا به کانسر اپیتلیال تخمدان، میانگین ماههای شیردهی نزدیک به ۳۰ ماه کمتر از میانگین آن در گروه شاهد بود.

اکثر تحقیقات دیگر نیز کاهش ریسک کانسر تخمدان را در ارتباط با شیردهی نشان داده اند. در مطالعه Whittmore و همکاران هر ماه شیردهی کاهش ریسک ۰/۹۹ را نشان داد (۳) و در مطالعه دیگری رابطه معکوس بین ریسک کانسر تخمدان با طول مدت شیردهی بدست آمد (۵).

در مطالعه ما ارتباط بین کانسر اپیتلیال تخمدان و سن منارک مشاهده شد. در گروه مبتلا به کانسر مذکور، میانگین سن منارک پایین تر از میانگین آن در گروه شاهد بود، ولی ما ارتباط معنی داری بین این کانسر و سن منوبوز نیافتیم.

در مطالعه ما حاملگی، شیردهی، مصرف OCP که هر سه مانعی برای تخمگذاری هستند، نقش محافظتی برای کانسر اپیتلیال تخمدان داشتند. منارک زودرس که همراه با افزایش سالهای تخمگذاری می باشد، در گروه مبتلا نسبت به گروه شاهد بیشتر دیده شد.

جراحی در افراد مولتی پار انجام می شود این اثر در حقیقت مربوط به اثر حفاظتی زایمان می باشد (۷،۸).  
نهایتاً نتایج حاصل از مطالعه ما مؤید این نظریه است که هرچه طول سالهای تخمک گذاری بیشتر باشد یا تخمک گذاری بدون وقفه انجام شود خطر کانسر اپیتلیال تخمدان افزایش می یابد (۳).

## منابع

1. Disaia P, Creasman W. Epithelial ovarian cancer in: clinical Gynecologic oncology 5th EDN. South carolina: Mosby 1997: 282-289.
2. Berek. J, Hacker. N. Ovarian cancer in: Novak Gynecology 12th EDN. California: williams & Wilkins, 1996: 1155.
3. Zeev Shoham. Epidemiology, etiology and infertility drugs in ovarian epithelial carcinoma: Where are we today?. Fertility and sterility, 1994 Vol 62, No 3:433-445.
4. Harvey, A. Risch, Loraine. D. Marrett, and Geoffrey R. Howe. Parity, Contraception, Infertility, and the risk of epithelial ovarian cancer. American Journal of Epidemiology, Oct, 1, 1994, Vol. 140, No 7: 585-596.
5. Whittemore AS, Harris R, Itnyre I, et al. characteristics relating + ovarian cancer risk : Collaborative analysis of 12 case control studies. II. invasive epithelial ovarian cancer in white women. Am J Epidemiol 1992, 136: 1184-203.
6. Rossing MA, Daling IR, weiss NS Moore DE, self SG, ovarian tumors in a cohort of infertile women. N Engl J Med 1994; 331-771-6.
7. Tortovelo-Luna-G, Mitchell, MF, The epidemiology of ovarian cancer, JCell-Biochem-Suppl, 1995, 23: 200-7.
8. Miracle-McMohill-HL, Colle-EE, Kosinski As, et al, Tubal. ligation and fatal ovarian cancer in a large prospective cohort study Am, J. Epidemiology 1997, Feb. 12, 145(4): 349-57.