

Maliheh Hasanzadeh¹,
Fateme Homaei², Shahnaz
Ahmadi^{3*}, Atieh Zargar⁴

1. MD, Fellowship of Oncology, Ghaem Hospital, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
2. MD, Oncology Radiotherapist, Ghaem Hospital, Mashhad university of medical Sciences, Mashhad, Iran
3. MD, Fellowship of Infertility, Firouzabadi hospital, Iran university of medical sciences, Tehran, Iran
4. MD, Ghaem Hospital, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

Evaluation of Risk Factors of Non Epithelial Ovarian Cancer

Received: 25 Jun. 2016 ; Accepted: 1 Jul. 2017

Abstract

Introduction: Non-epithelial ovarian cancers consist of tumors with germ cell and stroma basis and metastatic ovarian tumors. These tumors consist 10% of ovarian cancers but are more common in our region. In this study our purpose was to have a look at risk factor of these tumors.

Methods: We studied 28 patients with non-epithelial ovarian and 84 control cases were also collected from those who came to gynecology's clinic. We evaluated past reproductive history and individual characteristic.

Results: In our study age of marriage, the age of first gestational pregnancy, age of last gestational pregnancy, gravidity, parity, rate of abortion, age of menarche, age of menopause and use of contraception tablets and history of cancer in patient and her family between two group of cases and controls were not significant but body mass index showed statistically significant differences ($p=0.017$)

Conclusion: body mass index was a risk factor for this type of cancer.

Keywords: Non epithelial ovarian cancer, Ovarian Germ cell tumor, Sex cord stromal tumor, Risk factor

***Corresponding Author:**
Fellowship of Infertility, Firouzabadi
Hospital, Iran University of Medical
Sciences, Tehran, Iran

Tel: 0917-3717981
E-mail: AhmadiShahnaz2005@yahoo.com

بررسی علل خطر ساز سرطان نان اپیتلیال تخمدان

ملیحه حسن‌زاده^۱، فاطمه همایی^۲،
شهناز احمدی^۳، عطیه زرگر^۴

^۱فلوشیپ انکولوژی زنان، بیمارستان قائم،
دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد،
ایران

^۲رادیوتراپیست انکولوژی، بیمارستان قائم،
دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد،
ایران

^۳فلوشیپ نازایی، بیمارستان فیروزآبادی،
دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
^۴پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی
مشهد، مشهد، ایران

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۵/۴/۵؛ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۴/۱۰

چکیده

مقدمه: سرطان‌های نان اپیتلیال تخمدان شامل تومور ژرم سل و طناب جنسی ۱۰٪ سرطان‌های تخمدان را تشکیل می‌دهند. اما در منطقه جغرافیایی ما شیوع بیشتری دارند. این مطالعه باهدف بررسی فاکتورهای خطر ساز ایجاد این بیماری انجام شد. **مواد و روش‌ها:** ۲۸ بیمار با سرطان نان اپیتلیال تخمدان و ۸۴ زن سالم مراجعه‌کننده به کلینیک زنان به‌عنوان کنترل وارد این مطالعه شدند و فاکتورهایی مانند سابقه باروری و خصوصیات فردی را مورد بررسی قرار دادیم. **یافته‌ها:** در مطالعه ما سن ازدواج، سن اولین بارداری، سن آخرین بارداری، تعداد بارداری‌ها، تعداد زایمان‌ها، تعداد سقط، سن قاعدگی، سن یائسگی و استفاده از قرص‌های جلوگیری از بارداری و سابقه سرطان در خود فرد و خانواده‌اش در بین دو گروه مورد و کنترل از نظر آماری تفاوت معناداری نداشتند ولی شاخص توده بدنی بین دو گروه تفاوت آماری معناداری داشت ($p=0/017$).

نتیجه‌گیری: شاخص توده بدنی یک فاکتور خطر برای ایجاد این نوع سرطان می‌باشد.

کلمات کلیدی: سرطان نان اپیتلیال تخمدان، تومور ژرم سل تخمدان، تومور استرومای طناب جنسی، فاکتور خطر ساز

* نویسنده مسئول:

فلوشیپ نازایی، بیمارستان فیروزآبادی،
دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران،
ایران

۰۹۱۷-۳۷۱۷۹۸۱

E-mail: AhmadiShahnaz2005@yahoo.com

مقدمه

تعداد زایمان‌ها و تعداد سقط و استفاده از قرص‌های جلوگیری از بارداری، سابقه سرطان در فرد و یا خانواده و شاخص توده بدنی در بین دو گروه مورد ارزیابی قرار گرفت. در پرسشنامه مربوطه اطلاعات جمع‌آوری شد. پس از جمع‌آوری اطلاعات، پردازش آن‌ها به وسیله نرم‌افزار SPSS انجام شد و با استفاده از آزمون آماری -T test اطلاعات مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

یافته‌ها

شیوع تومورهای نان اپی تلیال تخمدان در مطالعه ما ۱۷/۲۸٪ بوده است.

فراوانی انواع تومورهای نان اپی تلیال در افراد مورد مطالعه ما در جدول یک مشخص شده است. (جدول ۱)

میانگین سنی افراد در گروه مورد ۳۳/۳۵±۵/۷۴ سال و در گروه کنترل ۳۲/۶۴±۴ سال می‌باشد که میانگین سنی دو گروه از نظر آماری معنادار نبود. ($p=0/86$). میانگین سنی بروز سرطان ژرم سل ۱۶ سال و برای تومور سلول استرومایی ۵۱/۵ سال بود.

۹ نفر از گروه مورد و ۱۳ نفر از گروه کنترل مطالعه ما پائسه شده بودند که میانگین سنی یائسگی در گروه مورد ۴۴/۷۷±۶/۲۱ و در گروه کنترل ۴۹/۷۵±۳/۹۸ محاسبه شد ($p=0/09$)

اطلاعات مربوط به سابقه باروری شامل سن اولین بارداری، سن اولین قاعدگی، تعداد بارداری‌ها، تعداد زایمان‌ها را در جدول شماره ۲ مشاهده می‌کنید. در گروه مورد ما ۱۱ نفر و در گروه شاهد ۲۳ نفر هنوز ازدواج نکرده بودند. (جدول شماره ۲)

جدول ۱: بررسی فراوانی انواع تومور

| نوع تومور | فراوانی | درصد |
|---------------------------|---------|-------|
| گرانولوزا سل تومور | ۱۱ | ۳۹/۲٪ |
| سرتولی- لیدیگ | ۱ | ۳/۵٪ |
| یوک ساک تومور | ۴ | ۱۴/۲٪ |
| تراتوم نابالغ | ۳ | ۱۰/۷٪ |
| دیس ژرمینیوم | ۷ | ۲۵٪ |
| کارسینوم امبریونال تخمدان | ۱ | ۳/۵٪ |
| تومور ژرم سل مخلوط | ۱ | ۳/۵٪ |
| کل | ۲۸ | ۱۰۰٪ |

سرطان تخمدان پنجمین علت عمده مرگ و میرهای ناشی از سرطان در ایالات متحده است. گرچه تنها ۲۰-۱۵٪ از تمام سرطان‌های دستگاه تناسلی زنان از تخمدان ولوله‌های رحمی ایجاد می‌شوند لکن این سرطان‌ها نسبت به تمامی سرطان‌های اولیه لگن، مسئول میزان بیشتری از مرگ و میرهای ناشی از سرطان هستند. در مقایسه با سرطان‌های اپیتلیالی تخمدان، سایر تومورهای بدخیم تخمدان ناشایع هستند. بدخیمی‌های غیر اپیتلیالی تخمدان مسئول حدود ۱۰٪ از همه سرطان‌های تخمدان هستند^۱. لذا انجام مطالعات مختلف در این زمینه همواره مورد نیاز است. این تومورها شامل دودسته ژرم سل و تومورهای استرومای طناب جنسی می‌باشند.^{۲،۳} در مورد علل زمینه‌ساز تومورهای اپی تلیال تخمدان مطالعات متعددی انجام شده است و تأثیر برخی از عوامل مانند علل ارثی، عدم باروری، مصرف قرص‌های ضدبارداری و... اثبات شده است.^۱ اما در مورد عوامل مستعد کننده تومورهای نان اپی تلیال تخمدان اطلاعات کافی در دسترس نمی‌باشد. ارتباط بین تعداد حاملگی‌های رسیده، سن آخرین بارداری و رشد تومورهای استرومایی طناب جنسی گزارش شده است.^۲ در تومورهای ژرم سل فاکتورهای باروری مانند عدم بارداری، سن اولین بارداری، استفاده از قرص‌های ضدبارداری در ارتباط با ایجاد بیماری گزارش شده است.^۴

با توجه به شیوع نسبی بالاتر این سرطان‌ها در ایران^۵ بران شدید تا با مطالعه مورد - شاهدی فاکتورهای خطر ساز احتمالی را در مبتلایان به سرطان‌های نان اپیتلیال تخمدان مورد ارزیابی قرار دهیم.

مواد و روش‌ها

مطالعه ما، یک مطالعه مورد شاهدی بود که در دو بیمارستان قائم و امید مشهد انجام گرفت. از مجموع ۵۱۵ مورد سرطان تخمدان گزارش شده در دو مرکز، ۸۹ بیمار تومور نان اپی تلیال تخمدان داشتند (۱۷/۲۸٪) که ۲۸ نفر از آنان که اطلاعات آنان قابل دسترسی بودند و ۸۴ خانم سالم وارد مطالعه شدند و سوالات مربوط به عوامل زمینه‌سازی مثل سن ابتلا، سن اولین قاعدگی، سن ازدواج، سن اولین بارداری، سن آخرین بارداری، تعداد بارداری‌ها،

جدول ۲: سابقه باروری در بیماران تحت مطالعه

| p value | گروه کنترل | گروه بیماران | |
|---------|------------|--------------|------------------------|
| ۰/۲۳۵ | ۴/۱۱±۲/۳۴ | ۶/۳۴±۲/۸۵ | تعداد بارداری‌ها |
| ۰/۶۴ | ۳/۸۳±۲/۳۱ | ۵/۳۵±۲/۶۹ | تعداد زایمان‌ها |
| ۰/۱۷۵ | ۰/۴۴±۲/۰۹ | ۰/۹۸±۲/۲۱ | سابقه سقط |
| ۰/۳ | ۱۳/۴۱±۲/۴۴ | ۱۳/۷۳±۳/۰۴ | سن اولین قاعدگی (سال) |
| ۰/۰۷ | ۱۸/۳۵±۲ | ۱۶/۲۲±۳ | سن ازدواج (سال) |
| ۰/۱۲۸ | ۱۹/۰±۳/۰۴ | ۱۸/۲۳±۳/۷۶ | سن اولین بارداری (سال) |
| ۰/۸۸ | ۳۱/۶۴±۳/۷ | ۳۱/۹۳±۵/۱ | سن آخرین بارداری (سال) |

میزان این تومورها در منطقه جغرافیایی ما نسبت به آمار جهانی بیشتر است.^۵ در مطالعه ما نیز ۱۷/۲۸٪ تومورهای تخمدان را شامل می‌شد که بالاتر از مقادیر رفرانس می‌باشد. در این مطالعه بین افزایش BMI و ایجاد بدخیمی غیر اپیتلیالی تخمدان ارتباط معناداری وجود داشت. اما هیچ‌یک از فاکتورهای باروری با بروز این نوع سرطان ارتباط معنی‌داری نداشت. در مطالعه‌ای در مکزیک یک ارتباط معکوس بین تعداد حاملگی‌های ترم، سن آخرین بارداری و رشد تومورهای طناب جنسی استرومایی گزارش شده است.^۲ اما در سایر مطالعات این ارتباط به دست نیامده است.^{۳،۴}

تومورهای نان اپیتلیال در گروه‌های سنی مختلفی ایجاد می‌شوند. تومورهای ژرم سل اکثراً در سنین کمتر از ۱۸ سال و تومورهای استرومایی تخمدان در سنین پس از یائسگی اتفاق می‌افتد.^{۶،۷}

در مطالعه Sanchez میانگین سنی در تومورهای ژرم سل ۲۳ سال و در تومورهای طناب جنسی استرومایی ۴۹ سال بوده ۶۴/۳٪ بیماران نشان تومور ژرم سل و ۳۵/۷٪ تومور سلول استرومایی داشتند. ولی در مطالعه ما میانگین سن برای سرطان ژرم سل ۱۶ سال و برای تومور سلول استرومایی ۵۱/۵ سال بود. ۵۸٪ بیماران با تومور ژرم سل و ۴۲٪ آن‌ها با تومور سلول استرومایی شناسایی شدند که بیانگر شیوع بیشتر تومورهای ژرم سل با سن پایین‌تر در منطقه ما است.

برخی مطالعات دیس ژرمینوم را شایع‌ترین تومور ژرم سل و تومور گرانولوزا را شایع‌ترین تومور استرومایی تخمدان گزارش کرده‌اند.^۲

میانگین شاخص توده بدنی در افراد گروه کنترل ۲۱/۳۶±۳/۲۲ و در گروه مورد ۲۴/۳۲±۲/۵۷ بود که با $p=0/017$ به‌عنوان یک عامل خطر جهت بروز سرطان نان اپیتلیال تخمدان از نظر آماری معنادار بود.

زایمان زودرس (کمتر از ۳۷ هفته) در ۱ نفر از گروه مورد و ۳ نفر در گروه شاهد رخ داده بود. از نظر آماری به‌عنوان یک عامل خطر برای بروز سرطان نان اپیتلیال تخمدان معنادار نبود. ($p=0/367$)

نحوه جلوگیری از بارداری در گروه مورد و شاهد ما از نظر آماری تفاوت معناداری نداشت. ($p=1/00$) بیشترین مدل جلوگیری از بارداری استفاده از قرص‌های جلوگیری LD، در هر دو گروه بود. هیچ‌کدام از افراد مورد مطالعه ما از نور پلانن و آمپول‌های سه‌ماهه برای جلوگیری استفاده نمی‌کردند. از نظر آماری مصرف قرص‌های جلوگیری از بارداری در بین دو گروه مورد معنادار نبود. در مطالعه ما در بین دو گروه از جهت سابقه فامیلی سرطان تفاوت معنی‌دار آماری وجود نداشت ($p=1/00$) و هیچ‌کدام از افراد دو گروه، سابقه بدخیمی دیگری را نداشتند.

بحث

بر اساس نتایج این مطالعه، شاخص توده بدنی به‌عنوان تنها فاکتور خطر برای ایجاد این نوع سرطان مطرح می‌باشد. بدخیمی‌های غیر اپیتلیالی تخمدان مسئول حدود ۱۰٪ از همه سرطان‌های تخمدان هستند. گرچه چندین عامل خطر ساز در ایجاد بیماری مطرح شده است اما علت آن هنوز ناشناخته است.^{۲،۳}

تخمدان گزارش شده است.^{۱۱} اما در مطالعه ما این‌گونه نبود، شاید دلیل این مسئله بالا بودن پاریته در جامعه ما نسبت به جوامع غربی باشد و اکثر بیماران ما مولتی پار بودند. بعضی از فاکتورها مانند شیردهی منجر به کاهش خطر سرطان اپیتلیال تخمدان می‌شود.^{۱۲} اما در مورد مطالعه ما این فاکتور، مورد بررسی قرار نگرفت.

نتیجه‌گیری

بر اساس نتایج این مطالعه، شاخص توده بدنی به‌عنوان تنها فاکتور خطر برای ایجاد این نوع سرطان مطرح می‌باشد. به نظر می‌رسد که با توجه به تنوع تومورهای نان اپی تلیال تخمدان بهتر است که این تومورها به‌طور مجزا از نظر عوامل زمینه‌ساز مورد ارزیابی قرار می‌گیرند. و علاوه بر آن بعید است که عوامل تولیدمثلی و باروری در تومورهای ژرم سل تخمدان تأثیر داشته باشند.

سپاسگزاری

نگارندگان مقاله مراتب تقدیر و تشکر خود را از سرکار خانم مشتاقی به دلیل همکاری در انجام این تحقیق اعلام می‌دارند.

در این مطالعه دیس ژرمینوم شایع‌ترین تومور ژرم سل با شیوع ۴۳/۷ درصد و تومور گرانولوزا شایع‌ترین تومور استرومایی تخمدان با شیوع ۹۱/۶ درصد بود.

در مطالعه Sanchez ارتباطی بین سن اولین بارداری با بروز یکی از این تومورها گزارش نشد، فقط افزایش وزن در طول شش ماه گذشته به‌صورت مثبت با هر دو نوع تومور ژرم سل و استرومایی در ارتباط بوده است.^۲ افراد مورد مطالعه ما اکثریت هیچ اطلاع دقیقی از افزایش و یا کاهش وزن خود در سال‌های قبل و میزان تغییر آن نداشتند. به همین دلیل ما نتوانستیم دخالت این عامل را در بروز این نوع سرطان بسنجیم. فقط وزن در هنگام تشخیص بیماری در پرونده بیماران ثبت بود که در مقایسه با گروه شاهد به‌طور معنی‌داری بالاتر بود که مطابق با نتایج مطالعه Boyce می‌باشد.^۸

در بعضی از مطالعات کاهش بروز این تومورها با مصرف قرص‌های ضد بارداری‌های خوراکی گزارش شده است.^۹ اما در بعضی مطالعات دیگر، این ارتباط همانند مطالعه ما اثبات نشد.^۲

برخی مطالعات ارتباط مثبت بین سن اولین بارداری بالای ۲۹ سال و ایجاد تومورهای استرومایی را گزارش کرده‌اند در حالی که این ارتباط برای تومورهای ژرم سل وجود ندارد.^{۱۰} اما در این مطالعه این ارتباط به دست نیامد.

در بعضی مطالعات افزایش پاریتی با کاهش ریسک سرطان

References

1. Dorigo O, Baker V. Premalignant and malignant disorders of the ovaries and oviducts. In: De cherney AH, Nathan L. Current, obstetric & Gynecologic, Diagnosis & treatment. 9th ed. New York: Mc Graw- Hill. 2003: 776-797.
2. Sanchez - Zamarano LM, Salazar -Martinez E, De los Rios PE, Gonzales-lira G, et al. Factors associated with non-epithelial ovarian cancer among Mexican women : a matched Case-Control study. Int J Gynecol cancer. 2003;13(6):756-63.
3. Adami HO, Hsieh CC, Lambe M, Tricopoulos D, Leon D, Person I, et al. Parity, age at first childbirth, and risk of ovarian cancer. Lancet 1994;344(8932):1250-4.
4. Horn-Ross PL, Whittemore AS, Harris R, Itnyre J. Collaborative Ovarian Cancer Group, 1992 characteristics relating to ovarian cancer risk. Collaborative analysis of 12 U.S. case control studies. VI. Nonepithelial cancers among adults. Epidemiology 1992;3:490-5.
5. Fatemeh Ghaemmagame, Malihe Hasanzadeh. Evaluation of epidemiology of ovarian cancer in Vali-Asr hospital. Iranian J Gynecol Oncol 2008;1(1):5-11.
6. Kanazawa K, Suzuki T, Sakumoto K. Treatment of malignant ovarian germ cell with preservation of fertility: reproductive performance after persistent remission. An J Clin Oncol 2000;23:244-8.
7. Kim YM, Jung MH, Kim KR, Kim JH, Kim YT, Nam JH, Mok JE. Adult granulosa cell tumor of the ovary: 35 cases in a single Korean Institute. Acta Obstet Gynecol Scand. 2006;85(1):112-5.
8. Boyce EA, Costaggini I, Vitonis A, Feltmate C, Muto M, Berkowitz R, Cramer D, Horowitz NS. The epidemiology of ovarian granulosa cell tumors: A case-control study. Gynecologic Oncology 2009; 115:221-225.

9. Uygun K, Aydiner A, Saip P, Basaran M, Tas F, Kocak Z, et al. Granulosa cell tumor of the ovary: retrospective analysis of 45 cases. *Am J Clinicol.* 2003;26(5): 157-211.
- Schneider DT, Janig U, Calaminus G, Gobel U, Harnes D. Ovarian sex cord-stromal tumors: a clinicopathological study of 72 case from the kiel pediatric Tumor Registry. *Virchows Arch.* 2003;443(4):549-60. Epub 2003 Aug 9.
11. Yang C-Y, Kuo H-W, Chiut H-F. Age at first birth, parity, and risk of death from ovarian cancer in Tiwan a country of low incidence of ovarian cancer. *Int J of Gynecol cancer.* 2007;17(1):32-36.
12. Jordan SJ, Siskind V, Green AC, Whiteman DC, Webb PM. Breastfeeding and risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer Causes Control* 2010; 21:109-116.