

بررسی ارتباط فاکتورهای باروری و قاعدگی، و مصرف ضد بارداری‌های خوراکی با سرطان روده بزرگ؛ "یک مطالعه موردی - شاهدی در شمال شرق ایران"

حسن وثوقی‌نیا^{1*}، نرجس خاتون آیتی²، محمدتقی شاکری³

1. استادیار بیماری‌های گوارش و کبد، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، بیمارستان قائم (عج)، دانشگاه علوم پزشکی مشهد
2. رزیدنت پزشکی هسته‌ای، گروه پزشکی هسته‌ای، دانشکده پزشکی، بیمارستان امام رضا (ع)، دانشگاه علوم پزشکی مشهد
3. دانشیار پزشکی اجتماعی، گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

تاریخ پذیرش مقاله: 1388/1/17

تاریخ دریافت: 1387/5/14

خلاصه

مقدمه: سرطان روده بزرگ یکی از سرطان‌هایی است که قویاً تحت تأثیر فاکتورهای محیطی می‌باشد. در سال 1980، هورمون‌های زنانه به عنوان یکی از فاکتورهای مرتبط با این سرطان مطرح شدند و از آن به بعد مطالعات گوناگونی در این زمینه صورت گرفت. در این پژوهش، حوادث قاعدگی، باروری و مصرف قرص ضد بارداری خوراکی، در دو گروه مورد (زنان بالای 45 سال مبتلا به سرطان روده بزرگ) و شاهد مورد مقایسه قرار داده شدند.

روش کار: در این مطالعه موردی - شاهدی که در دو بیمارستان بزرگ مشهد صورت گرفت، 83 زن بالای 45 سال مبتلا به سرطان روده بزرگ و 99 زن به عنوان گروه شاهد با سن مشابه که به دلایلی غیر مرتبط با بیماری‌های گوارشی و زنان، در بیمارستان‌های قائم (عج) و امام‌رضا (ع) بستری شده بودند، را شامل می‌شد. تعداد دفعات حاملگی، سن فرد در اولین حاملگی کامل، تعداد دفعات سقط، سن یائسگی و تعداد سال‌های مصرف داروهای ضد بارداری خوراکی در این دو گروه مقایسه گردید.

نتایج: یک کاهش چشمگیر در ریسک ابتلا به سرطان روده بزرگ با افزایش تعداد حاملگی وجود داشت ($p=0/01$). سن فرد در زمان اولین حاملگی مستقیماً با ریسک ابتلا مرتبط بود ($p<0/01$). بین دو گروه، از لحاظ تعداد دفعات سقط تفاوت معنی‌دار آماری وجود نداشت ($p>0/1$). سن یائسگی بیش از 50 سال با ریسک ابتلا ارتباط معنی‌دار نداشت ($p>0/1$). بین دو گروه مورد و شاهد از لحاظ مصرف داروهای ضد بارداری خوراکی تفاوت معنی‌داری وجود نداشت ($p>0/1$).

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج بدست آمده، به نظر می‌رسد ارتباط فاکتورهای باروری با سرطان روده بزرگ، چشمگیرتر از ارتباط فاکتورهای قاعدگی و مصرف داروهای ضد بارداری خوراکی می‌باشد؛ اما اثبات یا رد فرضیه فوق نیازمند مدارک محکم‌تر و قطعی‌تری است.

کلمات کلیدی: سرطان روده بزرگ، حاملگی، قرص‌های ضدبارداری خوراکی

*نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر حسن وثوقی‌نیا؛ مشهد، خیابان احمدآباد، بیمارستان قائم (عج)، دفتر گروه داخلی؛
پست الکترونیکی: h-vossoghinia@mums.ac.ir

مقدمه

سرطان روده بزرگ، دومین علت مهم مرگ و میر ناشی از سرطان بوده (1) و پس از سرطان‌های پستان، پروستات و ریه، شایعترین سرطان از مجموع سرطان‌های داخلی تازه تشخیص داده شده می‌باشد (2). در حالی که گفته می‌شود رژیم غذایی و فعالیت جسمانی، مهمترین عوامل محیطی تأثیرگذار بر ریسک ابتلا به این سرطان می‌باشند (3)، هورمون‌های زنانه درون‌ساز (اندوژن) و خارجی (اگزوژن) نیز در سال‌های اخیر به عنوان یک عامل مهم تأثیرگذار بر میزان ابتلا مطرح شده‌اند (4). از آنجا که در طی سال‌های اخیر، رویکرد به درمان هورمونی جایگزین پس از یائسگی و همچنین استفاده از قرص‌های ضدبارداری خوراکی در میان زنان بسیار افزایش یافته و متداول شده است، اثبات یا رد فرضیه تأثیر هورمون‌های زنانه بر میزان ابتلا، بسیار حائز اهمیت می‌باشد.

فرضیه مذکور اولین بار در سال 1980 توسط دو دانشمند به نام‌های Mc Michael و Potter مطرح گردید (4) و پایه آن، تأثیر هورمون‌های زنانه بر میزان تولید اسیدهای صفراوی که از جمله کارسینوژن‌های احتمالی مؤثر بر دستگاه گوارش هستند، می‌باشد و تاکنون هیچ مدرکی دال بر تأثیر مستقیم استروژن و پروژسترون بر گیرنده‌های سلول‌های تومورال یافت نشده است (5). از زمان مطرح شدن فرضیه فوق تاکنون، مطالعات متعددی در این زمینه صورت گرفته است؛ ولی هنوز مدارک قطعی برای اثبات یا رد آن به دست نیامده است.

از مهمترین مطالعات انجام شده، مطالعه بزرگی است که بر روی 420 زن ژاپنی انجام شد و نتایج آن قویاً به نفع ارتباط حوادث بارداری و قاعدگی با سرطان روده بزرگ بود (6). از طرف دیگر، مطالعه گسترده دیگری که در ایتالیا صورت گرفته و 537 زن مبتلا به کانسر کولون و 291 زن در گروه کنترل از لحاظ فاکتورهای بارداری و قاعدگی بررسی گردیدند، نهایتاً حاکی از عدم ارتباط قطعی و محکم میان عوامل مذکور و خطر ابتلا به سرطان روده بزرگ بود (7).

در این پژوهش، حوادث قاعدگی، باروری و مصرف قرص ضد بارداری خوراکی، در دو گروه مورد (زنان بالای 45 سال مبتلا به سرطان روده بزرگ) و شاهد مورد مقایسه قرار داده شدند.

روش کار

در این مطالعه موردی-شاهدی، دو گروه مورد و شاهد از لحاظ فاکتورهای بارداری و قاعدگی با یکدیگر مقایسه شدند. گروه مورد عبارت بود از بیماران زن 45 ساله به بالا، که در محدوده 4 سال (مهرماه 1380 تا شهریورماه 1384) در بیمارستان‌های قائم (عج) و امام‌رضا^(ع) مشهد بستری شده و با تشخیص سرطان روده بزرگ، از بخش ترخیص شده و یا فوت نموده بودند. گروه شاهد عبارت بود از 99 بیمار زن 45 ساله یا بالاتر که در پاییز سال 1383 در بخش‌هایی غیر از زیرمجموعه‌های بخش داخلی و زنان بستری بودند. این افراد به طور تصادفی انتخاب شده و سابقه بیماری‌های زنان و مشکلات گوارشی - به استثنای دیس‌پپسی و ریفلکس گاهگاهی - را نداشتند.

برای تعیین حجم نمونه در مطالعات اپیدمیولوژیک لازم است به ازای هر مورد، یک شاهد که با مشخصات عمومی مورد جور باشد، انتخاب شود. البته چنانچه تعداد موارد کم باشد، برای افزایش درجه آزادی و بالابردن توان آزمون، تعداد بیشتری شاهد انتخاب می‌گردد؛ ولی در این مطالعه، حجم بیماران آنقدر کم نیست که به ازای هر مورد نیاز به بیش از یک شاهد باشد. مجموع بیماران حائز شرایط گروه مورد شامل 99 نفر بود که به همین تعداد شاهد در مطالعه در نظر گرفته شد. پس از حذف موارد تکراری و پرونده‌های مفقود شده یا اشتباه کدگذاری شده، مجموعاً 83 نفر به عنوان مورد و 99 نفر به عنوان شاهد در مطالعه انتخاب شدند. اطلاعات مورد نیاز، از طریق شماره تلفن موجود در پرونده و پرسش تلفنی از خود فرد و در صورت زنده نبودن مورد و یا عدم امکان کسب اطلاعات از وی، از طریق یکی از بستگان درجه اول فرد کسب شد.

میانگین سنی در گروه مورد، 60/12 سال و در گروه شاهد، 59/42 سال بود که از لحاظ آماری تفاوت معنی‌داری بین آنها وجود نداشت.

"استفاده به میزان کمتر از یک سال"، "یک تا دو سال مصرف" و "بیش از پنج سال مصرف داروهای ضد بارداری خوراکی" تقسیم نمودیم.

همچنین افراد مورد مطالعه را از جهت استفاده از درمان هورمونی جایگزین، به دو دسته (استفاده و عدم استفاده از درمان هورمونی جایگزین) تقسیم نمودیم.

اطلاعات مربوط به گروه شاهد، از طریق پرسش و پاسخ حضوری بر بالین بیمار، از خود فرد و در صورت عدم توان همکاری بیمار، از یکی از بستگان درجه یک بیمار که بر بالین وی حضور داشت، کسب می‌شد. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار SPSS نسخه 11/5 استفاده شد. همگن بودن و یا عدم همگنی دو گروه در مقایسه با فاکتورهای مذکور، توسط آزمون آماری مجذور کای صورت گرفت و مقدار p کمتر از 0/05، به عنوان وجود اختلاف معنی‌دار بین دو گروه در نظر گرفته شد.

نتایج

یک کاهش چشمگیر در ریسک ابتلا به سرطان روده بزرگ با افزایش تعداد حاملگی وجود داشت ($p=0/01$). سن فرد در اولین حاملگی مستقیماً با ریسک ابتلا به سرطان روده بزرگ، مرتبط بود ($p<0/01$). بین دو گروه، از لحاظ تعداد سقط تفاوت چشمگیری وجود نداشت ($p>0/1$). سن یائسگی بیش از 50 سال با ریسک ابتلا به سرطان روده بزرگ ارتباط نداشت ($p>0/1$). بین دو گروه، از لحاظ مصرف داروی ضد بارداری خوراکی تفاوتی وجود نداشت ($p>0/1$) (نمودار و جدول 1).

از جهت تعداد دفعات بارداری، افراد به دو گروه "افراد با کمتر از پنج حاملگی" و "افراد با پنج حاملگی یا بیشتر" تقسیم شدند. به منظور سنجش تعداد دفعات سقط جنین، افراد هر دو گروه در دو دسته "افراد با کمتر از دو سقط" و "افراد با دو سقط یا بیشتر" قرار گرفتند.

یکی دیگر از معیارهای مورد بررسی، سن اولین حاملگی بود که افراد را از این جهت به دو گروه سنی "کمتر یا مساوی بیست سال" و "بالتر از بیست سال" تقسیم نمودیم. در ضمن افراد با سن نامعلوم در اولین حاملگی (47 نفر از گروه مورد) و افرادی که هیچ حاملگی نداشتند (2 مورد از گروه مورد)، در این بررسی گنجانده نشدند.

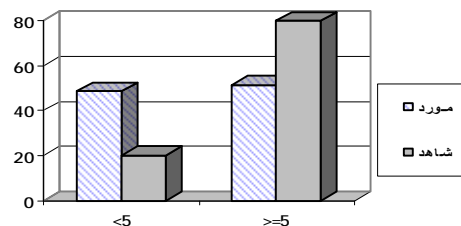
به منظور بررسی وضعیت یائسگی در افراد دو گروه، افراد در گروه‌های "سن یائسگی کمتر یا مساوی 50 سال"، "سن یائسگی بیشتر از 50 سال"، "عدم یائسگی تا زمان پژوهش" و "یائسگی به دنبال برداشتن رحم و تخمدان‌ها" جای گرفتند و از آنجا که هدف، مقایسه سن یائسگی در دو گروه مورد و شاهد بود، افرادی را که تا زمان پژوهش دچار یائسگی نشده و سن 50 سال یا کمتر داشتند، و نیز افرادی که تحت عمل جراحی برداشتن رحم (بدون برداشتن تخمدان‌ها) قرار گرفته بودند، به دلیل نامشخص بودن وضعیت یائسگی (52 نفر از گروه مورد و 29 نفر از گروه شاهد)، از مقایسه حذف نموده و افرادی که به دلیلی تحت هیستریکتومی همراه با برداشتن تخمدان‌ها قرار گرفته و به این دلیل یائسه شده بودند، به افراد یائسه شده در همان سن افزودیم. در مورد مقایسه میزان استفاده از قرص‌های جلوگیری از بارداری در افراد مبتلا به سرطان روده بزرگ و گروه کنترل، افراد شرکت‌کننده در پژوهش را به سه گروه

جدول 1- مقایسه فاکتورهای مورد مطالعه در دو گروه مورد و شاهد

ارزش آماری	گروه شاهد		گروه مورد		گروه		متغیر
	انحراف معیار	میانگین	تعداد	انحراف معیار	میانگین	تعداد	
$p>0/1$	9/23	59/42	99	11/4	60/12	83	سن
$p=0/01$	0/623	2/59	99	0/770	2/25	36	تعداد حاملگی
$p>0/1$	0/938	0/92	98	0/987	0/76	34	تعداد سقط
$p<0/01$	3/89	17/21	89	4/83	20/41	34	سن اولین حاملگی
$p>0/1$	5/26	47/96	70	10/70	45/16	31	سن یائسگی
$p>0/1$	3/40	1/94	92	7/43	4/15	33	سال‌های مصرف قرص ضد بارداری خوراکی

در مورد مقایسه میزان استفاده از قرص‌های جلوگیری از بارداری در افراد مبتلا به سرطان روده بزرگ و گروه کنترل، جدول آماری به دست آمده حاکی از همگن بودن دو گروه مورد و شاهد از لحاظ تعداد سال‌های مصرف قرص‌های خوراکی جلوگیری از بارداری است ($p > 0/1$) (جدول 1).

به این دلیل که هیچکدام از اعضای گروه مورد و شاهد، از درمان هورمونی جایگزین استفاده ننموده بودند، مقایسه میزان استفاده از درمان هورمونی جایگزین در دو گروه ممکن نبود.



نمودار 1- مقایسه تعداد دفعات حاملگی در دو گروه مورد و شاهد
($\chi^2=10/41$ و $df=1$, $p=0/01$)

بحث

این مطالعه با هدف بررسی تأثیر هورمون‌های داخلی و خارجی زنانه بر سرطان روده بزرگ انجام شد که می‌توان نتایج به دست آمده را در چهار مقوله ارزیابی کرد.

در زمینه تأثیر حوادث باروری بر سرطان روده بزرگ، اکثر مطالعات، بیانگر کاهش ریسک ابتلا به سرطان روده بزرگ با افزایش تعداد حاملگی‌ها می‌باشند (8).

در یک مطالعه مشخص شد که راهبه‌های سفیدپوست کاتولیک که حاملگی را تجربه نمی‌کنند، به طور چشمگیری بیشتر از زنان جمعیت عمومی به سرطان روده بزرگ مبتلا می‌شوند (8). همچنین غالب مطالعات انجام شده، از افزایش خطر ابتلا با بالا بودن سن اولین حاملگی حکایت می‌کنند (7).

در مطالعه ما، رابطه میان تعداد حاملگی‌ها و میزان ابتلا به سرطان روده بزرگ، معکوس بوده و سن اولین حاملگی به طور چشمگیری در افراد گروه مورد بالاتر از

افراد شاهد بود که نشانگر تأثیر حوادث باروری بر سرطان روده بزرگ است.

از آنجا که تعداد دفعات سقط جنین در دو گروه مورد بررسی، مشابه بود، در حالی که تعداد حاملگی‌های کامل در گروه شاهد به طور واضح بیشتر بود، می‌توان چنین نتیجه گرفت که تأثیر تغییرات هورمونی ایجاد شده در طول حاملگی بر سرطان روده بزرگ، عمدتاً مربوط به این تغییرات در سه ماهه سوم حاملگی است. فاکتور دیگری که در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفت، تأثیر حوادث قاعدگی بر سرطان روده بزرگ بود. در مطالعات صورت گرفته، نتایج بسیار متفاوتی گزارش شده است. چندین مطالعه حاکی از کاهش میزان ابتلا به سرطان روده بزرگ در زنان با سن بالا در زمان منارک بوده است (9)؛ لیکن شواهد محکمی در تأثیر سن یائسگی بر سرطان کولون وجود ندارد (10).

در مطالعه ما، سن یائسگی بین دو گروه مورد و شاهد مقایسه گردید که به عدم وجود ارتباط میان سن یائسگی و میزان ابتلا دست یافتیم. از جمله عوامل مورد مطالعه، نقش درمان هورمونی جایگزین بر سرطان روده بزرگ بود. در میان تمامی حوادثی که سبب تغییر در سطوح هورمون‌های زنانه بدن می‌شود، تنها درمان هورمونی جایگزین است که به نظر می‌رسد تأثیر حفاظت‌کننده قطعی بر سرطان روده بزرگ دارد و در مطالعات گسترده متعددی به اثبات رسیده است (11 و 12). در مطالعه ما، به دلیل عدم استفاده از این نوع درمان هورمونی در افراد دو گروه مورد و شاهد، تأثیر آن بر سرطان روده بزرگ قابل ارزیابی نبود. آخرین فاکتور مورد مقایسه در میان دو گروه مورد و شاهد، تأثیر مصرف ضد بارداری‌های خوراکی بر سرطان روده بزرگ بود. در این زمینه، مطالعات صورت گرفته، اندک و نتایج حاصل از آنها با یکدیگر بسیار متفاوت است. تعدادی از مطالعات گزارش شده حاکی از کاهش ریسک ابتلا با مصرف طولانی مدت می‌باشند (13)؛ در حالی که مطالعات دیگری، از عدم ارتباط میان مصرف و میزان ابتلا خبر داده‌اند (14). در مطالعه ما نیز الگوی استفاده از قرص‌های ضد بارداری در دو گروه مورد و شاهد بسیار شبیه به یکدیگر بود.

مطالعاتی از این قبیل بسیار حائز اهمیت می‌باشند و این امر، نیازمند جمع‌آوری اطلاعات افراد مبتلا است. پیشنهاد ما، ایجاد بانک جامع اطلاعاتی بیماران مبتلا به سرطان روده بزرگ می‌باشد. تهیه پرسشنامه جامعی شامل عوامل محیطی گوناگون و تکمیل آن توسط بیماران در ابتدای تشخیص، راه را برای انجام مطالعات بعدی تسهیل می‌نماید.

نتیجه‌گیری

آنچه که ما در این مطالعه به آن دست یافتیم، تأثیر احتمالی فاکتورهای باروری بر سرطان روده بزرگ می‌باشد و به نظر می‌رسد حوادث قاعدگی و مصرف ضد بارداری‌های خوراکی، با ریسک ابتلا به سرطان روده بزرگ بی‌ارتباط هستند.

تشکر و قدردانی

از پرسنل محترم بخش مدارک پزشکی بیمارستان‌های قائم (عج) و امام رضا (ع) وابسته به دانشگاه علوم پزشکی مشهد تشکر و قدردانی می‌گردد.

در این مطالعه، محدودیت‌های گوناگونی وجود داشت که از جمله آنها می‌توان به محدود بودن تعداد گروه "مورد" اشاره نمود که علیرغم در نظر گرفتن بازه نسبتاً وسیع زمانی (مبتلایان به کانسر کولون در طول سال‌های 1380 الی 1384) و نیز عدم حذف افراد فوت‌شده از مطالعه، تنها 83 نفر شرایط قرارگیری در گروه "مورد" را احراز نمودند.

از محدودیت‌های دیگر این مطالعه، عدم توانایی در به خاطر آوردن دقیق جزئیات حوادث بارداری و قاعدگی (از جمله سن یائسگی، تعداد دفعات سقط و تعداد سال‌های مصرف ضد بارداری‌های خوراکی) در تعدادی از افراد هر دو گروه بود. همچنین در مواردی که اطلاعات از یکی از نزدیکان فرد کسب می‌شد (در صورت فوت یا عدم توانایی پاسخگویی)، فرد پاسخ‌دهنده از جزئیات بسیاری از این حوادث اطلاع دقیقی نداشت.

محدودیت دیگر، عدم استفاده افراد مورد مطالعه از درمان هورمونی جایگزین بود که ما را در بررسی ارتباط این فاکتور مهم با سرطان روده بزرگ ناتوان ساخت. با توجه به شیوع سرطان روده بزرگ و تأثیر قابل توجه عوامل محیطی در میزان ابتلا به آن، به نظر می‌رسد که

منابع

1. Robert JM. Gastrointestinal tract cancer. In: Dennis LK, Anthony SF, Dan LL, Eugene B, Stephen LH, Larry JJ, editors. Harrison's principles of internal medicine. 16th ed. New York: McGraw-Hill Professional; 2005. p.523-33.
2. Robert SB. Malignant neoplasms of the large intestine. In: Lawrence SF, Marvin HS, Mark F, editors. Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease. 7th ed. Pennsylvania: The Curtis Center; 2002. p. 2215-56.
3. Nichols HB, Trentham-Dietz A, Hampton JM, Newcomb PA. Oral contraceptive use, reproductive factors, and colorectal cancer risk: findings from Wisconsin. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005;14(5):1212-8.
4. MC Michael AJ, Potter JD. Reproduction, endogenous and exogenous sex hormones and colon cancer: a review and hypothesis. J Natl cancer Inst 1980;65:1201-7.
5. Wolf LA, Terry PD, Potter JD, Bostick RM. Do factors related to endogenous and exogenous modify the relationship between obesity and risk of colorectal adenomas in women? Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2007;16(4):676-83.
6. Tamakoshi K, Wakai K, Kojima M, Watanabe Y, Hayakawa N, Toyoshima H, et al. A prospective study of reproductive and menstrual factors and colon cancer risk in Japanese women. Cancer Sci 2004;95(7):602-7.

7. Lin J, Zhang SM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Lee IM. Oral contraceptives, reproductive factors, and risk of colorectal cancer among women in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 2007;165(7):794-801.
8. Fraumeni JF, Lioyd JW, Smith EM, Wagoner JK. Cancer mortality among nuns: Role of marital status in etiology of neoplastic disease in women. *J Natl Cancer Inst* 1996;42(3):455-67.
9. Slattery ML, Potter JD, Curtin K, et al. Estrogens reduce and withdrawal of estrogens increase risk of microsatellite instability-positive colon cancer. *Cancer Res* 2001;61(1):126-30.
10. Tokudome S, Hashimoto S, Suzuki K, Ito Y, Tamakoshi A. A prospective study on the possible association between having children and colon cancer risk. *Cancer Sci* 2004;95(3):243-7.
11. Olsson H, Bladstrom A, Ingyar C. Are smoking-associated cancers prevented or postponed in women using hormone replacement therapy? *Obstet Gynecol* 2003;102(3):565-70.
12. Slattery ML, Samowitz WS, Holden JA. Estrogen and progesterone receptors in colon tumors. *Am J Clin Pathol* 2000;113(3):364-8.
13. Rosenblatt KA, Gao DL, Ray RM, Nelson ZC, Thomas DB. Contraceptive methods and induced abortions and their association with the risk of colon cancer in Shanghai, China *Eur J Cancer* 2004;40(4):590-3.
14. Martinez ME, Grodstein F, Giovannucci E, Colditz GA, Speizer FE. A prospective study of reproductive factors, oral contraceptive use, and risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6(1):1-5.