

ارتباط سطح استرادیول با ویژگی‌های بالینی زنان یائسه مبتلا به بدخیمی‌های آندومتر دارای خونریزی غیرطبیعی رحمی

دکتر طاهره اشرف گنجویی^۱، دکتر حدیث نصیری شاهاندشتی^{۲*}

۱. استاد گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۲. دستیار گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۱/۰۶ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۴/۰۲

خلاصه

مقدمه: با توجه به اهمیت و عوارض نسبتاً بالای بدخیمی‌های آندومتر خصوصاً در دوران یائسگی و با توجه به اینکه نقش هورمون‌های درون‌ریز به‌طور کامل روشن نشده است، مطالعه حاضر با هدف تعیین ارتباط سطح استرادیول با ویژگی‌های بالینی زنان دارای خونریزی پس از یائسگی مبتلا به بدخیمی‌های آندومتر انجام شد.

روش کار: این مطالعه تحلیلی-مقطعی در سال ۱۴۰۲ بر روی ۵۴ بیمار با خونریزی پس از یائسگی مبتلا به بدخیمی آندومتر مراجعه‌کننده به بیمارستان امام حسین (ع) تهران انجام شد. اطلاعات دموگرافیک، بالینی (علائم و نشانه‌ها) و سطح سرمی استرادیول بیماران گردآوری شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آنالیز آماری SPSS (نسخه ۲۳) و آزمون‌های آماری تی، من‌ویتنی و کای دو انجام شد. میزان p کم‌تر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: سطح استرادیول سرمی، برابر $26/80 \pm 15/77$ پیکوگرم بر میلی‌لیتر بود. ۳۷ نفر (۶۸/۵٪) دارای سطوح طبیعی و ۱۷ نفر (۳۱/۵٪) دارای سطوح غیرطبیعی استرادیول بودند. در گروه استرادیول طبیعی نسبت به استرادیول غیرطبیعی، شیوع ضخامت آندومتر بیشتر یا مساوی ۴ میلی‌متر (۷۳/۰٪ در مقابل ۱۰۰ درصد و $p=0/018$) و سابقه خانوادگی بدخیمی رحم (۳۵/۲٪ در مقابل ۸۳/۸ درصد و $p=0/026$)، کم‌تر بود. شایع‌ترین نوع پاتولوژی در هر دو گروه، اندومتریئید آدنوکارسینوم گرید ۱ بود که این تفاوت، معنی‌دار نبود ($p=0/780$).

نتیجه‌گیری: بین سطح استرادیول با ضخامت بالای آندومتر و سابقه خانوادگی بدخیمی رحم در زنان با بدخیمی آندومتر ارتباط وجود دارد.

کلمات کلیدی: استرادیول، بدخیمی آندومتر، خونریزی غیرطبیعی رحمی، یائسگی

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر حدیث نصیری شاهاندشتی؛ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. تلفن: ۰۲۱-۲۳۸۷۲۵۹۲
پست الکترونیک: mrhamed2009@gmail.com

مقدمه

بدخیمی‌های آندومتر، شایع‌ترین بدخیمی ژنیکولوژیک در جهان محسوب می‌شود (۱). این بدخیمی در کشورهای صنعتی از جمله ایالات متحده آمریکا، شایع‌ترین بدخیمی ژنیکولوژیک می‌باشد (۲، ۳). این در حالی است که این بدخیمی، بیش‌تر در کشورهای با درآمد متوسط رو به پایین باعث مرگومیر می‌شود. بدخیمی‌های آندومتر، پنجمین سرطان شایع در زنان ایرانی و سومین بدخیمی شایع دستگاه تناسلی است (۴). شایع‌ترین نوع پاتولوژی، آدنوکارسینوم آندومتر و بیشتر زیرگروه آن، آندومتریوئید می‌باشد (۵، ۶). عوامل خطر و عوامل همراه شناخته شده در مطالعات مختلف مرتبط با بدخیمی‌های آندومتر شامل: افزایش وزن شدید، سن بالا، فشارخون بالا، نولی‌پاریتی، نولی‌گراویدیتی، سابقه خانوادگی کانسره‌های دستگاه تناسلی، سابقه نازایی، منارک زودرس، منوپوز دیررس، یائسگی، دیابت و مصرف تاموکسیفن بعد از منوپوز می‌باشد (۱۱-۷). به این لیست، می‌توان موارد دیگری همچون افزایش تعداد حاملگی و پیشگیری از بارداری هورمونی را افزود (۷).

میانگین سنی مبتلایان به بدخیمی‌های آندومتر در مطالعات مختلف از ۵۱ تا ۶۳ سال گزارش شده و بنابراین، اکثراً زنان یائسه را درگیر می‌سازد (۱۲-۵)؛ به طوری که بیشترین شکایت این بیماران، خونریزی بعد از یائسگی و خونریزی غیرطبیعی رحمی می‌باشد (۶). یائسگی، به‌عنوان یکی از عوامل خطر بدخیمی‌های آندومتر شناخته می‌شود؛ به طوری که هر خونریزی رحمی، حتی لکه‌بینی بعد از منوپوز، به‌عنوان یک علامت مهم بالینی مشکوک به بدخیمی‌های آندومتر محسوب می‌شود (۱۳). همه زنان یائسه با خونریزی پس از یائسگی باید از نظر بدخیمی‌های آندومتر تحت بررسی قرار بگیرند؛ چراکه این بیماری بالقوه کشنده ۱۰٪ موارد خونریزی پس از یائسگی را شامل می‌شود (۱۴). خطر بدخیمی‌های آندومتریال در زنان یائسه با بیشتر شدن سن افزایش پیدا می‌کند. سن بیشتر از ۵۵ سال، اپیزودهای متعدد خونریزی بعد از یائسگی و حجم خونریزی‌های زیاد (عوض کردن بیش از ۵ پد در روز)، با

افزایش احتمال این بدخیمی‌ها همراهی دارد. بدخیمی‌های لوله فالوپ، تخمدان، سرویکس و واژن هم می‌تواند به‌صورت خونریزی پس از یائسگی بروز کند (۵، ۱۴). اگرچه سرطان آندومتر به وضوح تحت تأثیر عوامل هورمونی است، مطالعات اپیدمیولوژیک کمی نقش استروژن‌های درون‌زا یا به‌ویژه متابولیت‌های استروژن را بررسی کرده‌اند (۱۵). سرطان آندومتر ممکن است تحت تأثیر متابولیت‌هایی قرار گیرد که دارای خواص میتوژنیک منحصر به فرد هستند (۱۶، ۱۷). مطالعات نشان داده‌اند که استرادیول بر مدولاسیون کولینرژیک شناختی در مدل‌های حیوانی و انسانی تأثیر می‌گذارد. سرطان آندومتر به شدت تحت تأثیر عوامل هورمونی است. همچنین، عوامل خطر شناخته شده از جمله چاقی، قاعدگی و عوامل تولید مثلی و هورمون‌های برون‌زا نیز در این امر دخیل هستند (۲۰-۱۸). با وجود پذیرش علت هورمونی سرطان آندومتر، مطالعات نسبتاً اندکی نقش استروژن درون‌زا را بررسی کرده‌اند. از تحقیقات تجربی، دو فرضیه اصلی در مورد متابولیت‌های استروژن ظاهر شده است؛ به عبارت روشن‌تر، بیان شده که ۱۶-آ- هیدروکسی استرون، سرطان‌زا است؛ زیرا می‌تواند به‌طور کووالانسی به گیرنده استروژن با اثرات میتوژنیک قوی متصل شود و متابولیت‌های استروژن کاتکول ۲ و ۴ هیدروکسیلاسیون نیز سرطان‌زا هستند؛ زیرا آن‌ها می‌توانند به کینون‌های جهش‌زا اکسید شده و منجر به آسیب اکسیداتیو DNA گردند (۱۶، ۱۷). از طرفی، نتایج تعدادی از مطالعات، مطرح کننده نقش نداشتن استرادیول در این موضوع بوده است؛ به‌عنوان مثال، نتایج مطالعه‌ای در مقدونیه نشان داد سطح استرادیول ارتباط آماری معنی‌داری با بدخیمی‌های رحم ندارد (۲۱).

با توجه به موارد ذکر شده و اهمیت موضوع، مطالعه حاضر با هدف تعیین ارتباط سطح استرادیول با ویژگی‌های بالینی زنان دارای خونریزی پس از یائسگی مبتلا به بدخیمی‌های آندومتر انجام گرفت. علت انتخاب استرادیول در این مطالعه از بین سایر استروژن‌ها، مکانیسم اثر آن می‌باشد؛ چرا که استرادیول، برخلاف سایر انواع استروژن‌ها، با اتصال به هر دو گیرنده

استروژن آلفا ($ER\alpha$) و بتا ($ER\beta$)، می‌تواند منجر به تسکین علائم وازوموتور و دستگاه ادراری-تناسلی پس از یائسگی شده و با تأثیرات خود بر گیرنده‌های مذکور، احتمالاً بتواند روی خونریزی پس از یائسگی مبتلا به بدخیمی‌های آندومتر مؤثر باشد (۱۷، ۱۸).

روش کار

در این مطالعه همبستگی، پس از تصویب طرح در شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی شهر تهران و دریافت کد اخلاق از کمیته اخلاق این دانشگاه، ۵۴ نفر از زنان با خونریزی پس از یائسگی مبتلا به بدخیمی آندومتر مراجعه‌کننده به بیمارستان امام حسین (ع) دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی شهر تهران در سال ۱۴۰۲، با توجه به معیارهای ورود به مطالعه، به روش تمام‌شماری انتخاب و وارد مطالعه شدند. معیارهای ورود به مطالعه شامل: رضایت جهت شرکت در مطالعه، عدم سابقه ابتلاء به بدخیمی‌های دیگر، عدم دریافت داروهای هورمونی در ۶ ماه اخیر، عدم سابقه جراحی‌های مرتبط با بدخیمی‌های زنان، پاتولوژی مبنی بر بدخیمی آندومتر و عدم سابقه ابتلاء به بیماری‌های هماتولوژیک و اختلالات انعقادی بود. همچنین، نقص در اطلاعات ضروری مورد نیاز این مطالعه، عدم تمایل به شرکت در مطالعه، مخدوش بودن نتایج ارزیابی سطح استرادیول و موارد غیرنرمال در معاینه واژن و دهانه رحم، معیارهای خروج از مطالعه بودند.

برای شروع کار، ابتدا شرح و اهمیت انجام مطالعه و توضیحات کامل از روند انجام آن، به واحدهای مورد پژوهش داده شد. سپس به افرادی که تمایل به شرکت در مطالعه داشتند، فرم رضایت‌نامه کتبی داده شد تا تکمیل کنند. شایان ذکر است که قبل از تکمیل فرم کتبی رضایت‌نامه آگاهانه، مراحل انجام مطالعه به واحدهای پژوهش توضیح داده شد. اطلاعات مورد نیاز این مطالعه، در قالب چک‌لیست محقق‌ساخته، حاوی سؤالات مرتبط با اطلاعات دموگرافیک و نیز اطلاعات مرتبط با بیماری (علائم و نشانه‌ها)، با استفاده از شرح‌حال و معاینه بالینی و نیز پرونده‌های بالینی افراد، ثبت و یادداشت گردید.

پس از هماهنگی با بیماران مورد بررسی، از تمامی افراد ۵ سی‌سی خون از ورید براکیال دست چپ گرفته شده و با ارسال به آزمایشگاه مرکزی بیمارستان امام حسین (ع)، سطح استرادیول افراد اندازه‌گیری شد. این هورمون توسط کیت استرادیول و به روش‌های الیزا و کمی لومینسانس اندازه‌گیری شد. قابل ذکر است که دستگاه، روش‌ها و اپراتور آزمایشگاهی برای تمامی نمونه‌های ارسالی، یکسان بوده و اندازه‌گیری آن، بعد از مشخص شدن نتیجه پاتولوژی و قبل از شروع درمان (جراحی/ کمورادیوتراپی) صورت گرفت. همچنین، اندازه‌گیری ضخامت آندومتر توسط دستگاه سونوگرافی واحد و توسط یک نفر انجام گرفت.

تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آنالیز آماری SPSS (نسخه ۲۳) انجام شد. توزیع نرمال متغیرهای پیوسته، با استفاده از تست شاپیروویلیک ارزیابی شده و داده‌ها به صورت انحراف معیار \pm میانگین گزارش شدند. تفاوت بین گروه‌ها، با آزمون آماری تی برای داده‌های کمی پارامتریک و یا من‌ویتنی، برای داده‌های کمی ناپارامتریک ارزیابی گردید. آزمون آماری کای دو برای آزمون همگنی متغیرهای کیفی با مقیاس اسمی بین دو گروه استفاده شد. در تمام آزمون‌ها، سطح اطمینان برابر با ۹۵٪ و سطح معنی‌داری کمتر از ۵٪ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه میانگین و انحراف معیار سطح استرادیول، $15/77 \pm 26/80$ پیکوگرم بر میلی‌لیتر (میان: ۲۶/۳۰، کم‌ترین: ۶/۷ و بالاترین: ۱۲۴/۹ پیکوگرم بر میلی‌لیتر)، میانگین سن $58/83 \pm 8/97$ سال (میان: ۵۷/۰، کم‌ترین: ۴۱ و بالاترین: ۷۹ سال)، میانگین سن یائسگی $48/74 \pm 4/42$ سال (میان: ۴۹/۰، کم‌ترین: ۴۰ و بالاترین: ۶۰ سال)، میانگین شاخص توده بدنی، $31/49 \pm 6/76$ کیلوگرم بر متر مربع (میان: ۳۰/۲۰، کم‌ترین: ۱۸/۳ و بالاترین: ۵۳/۵ کیلوگرم بر متر مربع) و میانگین فاصله بروز یائسگی تا تشخیص بدخیمی آندومتر، $9/89 \pm 6/85$ سال (میان: ۹/۰، کم‌ترین: ۱ و بالاترین: ۲۶ سال) بود. از این بین، ۳۷ نفر

۲ نفر از گروه استرادیول طبیعی و ۱ نفر از گروه استرادیول غیرطبیعی نیز الکی بودند. سن یائسگی در بیش‌تر افراد گروه استرادیول طبیعی (۵۱/۴٪) و بیش‌تر افراد گروه استرادیول غیرطبیعی (۶۴/۷٪) برابر یا کم‌تر از ۴۹ سال بود که این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود ($p=0/359$). بر اساس نتایج آزمون‌های کای دو و فیشر، بین سن ($p=0/251$)، شاخص توده بدنی ($p=0/060$)، مصرف سیگار و مواد مخدر ($p=0/566$) و مصرف الکل ($p=0/943$) با سطوح استرادیول، ارتباط آماری معنی‌داری وجود نداشت ($p>0/05$) (جدول ۱).

(۶۸/۵٪) دارای سطوح طبیعی (کمتر یا مساوی ۵۴ پیکوگرم بر میلی‌لیتر) و ۱۷ نفر (۳۱/۵٪)، دارای سطوح غیرطبیعی (بیشتر از ۵۴ پیکوگرم بر میلی‌لیتر) استرادیول بودند. بیش‌تر افراد گروه استرادیول طبیعی یعنی ۱۴ نفر (۳۷/۸۳٪) در گروه سنی بین ۶۰-۶۹ سال و دارای اضافه وزن و یا چاق (۸۹/۲٪) و بیش‌تر افراد گروه استرادیول غیرطبیعی یعنی ۸ نفر (۴۷/۰۵٪) در گروه سنی ۶۰-۶۹ سال و چاق (۶۲/۵٪) بودند. ۱ نفر از هر دو گروه، دارای سابقه مصرف سیگار و مواد مخدر بودند.

جدول ۱- توزیع وضعیت سطوح استرادیول زنان دارای خونریزی پس از یائسگی مبتلا به بدخیمی‌های آندومتر در بیمارستان امام حسین (ع) (۱۴۰۲) بر اساس اطلاعات دموگرافیک

اطلاعات دموگرافیک	سطوح استرادیول (پیکوگرم بر میلی‌لیتر)		معنی‌داری*
	طبیعی (کمتر یا مساوی ۵۴)	غیرطبیعی (بیشتر از ۵۴)	
گروه سنی (سال)	۴۰-۴۹	۱۰	۱۷/۶
	۵۰-۵۹	۱۰	۲۳/۵
	۶۰-۶۹	۱۴	۴۷/۰۵
	۷۰-۷۹	۴	۱۱/۷۶
شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر متر مربع)	کمبود وزن (کمتر از ۱۸/۵)	۱	-
	نرمال (۱۸/۵-۲۴/۹)	۴	۶/۳
	اضافه وزن (۲۵-۲۹/۹)	۱۴	۳۱/۳
	چاق (بیشتر یا مساوی ۳۰)	۱۹	۶۲/۵
مصرف سیگار و مواد مخدر	دارد	۱	۵/۹
	ندارد	۳۶	۹۴/۱
مصرف الکل	دارد	۲	۵/۹
	ندارد	۳۵	۹۴/۱
سن یائسگی (سال)	کمتر یا مساوی ۴۹	۱۹	۶۴/۷
	بیشتر از ۴۹	۱۸	۳۵/۳

* آزمون کای اسکوئر/ دقیق فیشر

در جدول ۲، سطح استرادیول افراد بر اساس اطلاعات بالینی آن‌ها آورده شده است. بر اساس این جدول، شیوع پرفشاری خون، دیابت، اختلالات تیروئیدی و سابقه خانوادگی بدخیمی‌های روده، رحم و سینه در گروه استرادیول طبیعی به ترتیب برابر: ۲۹/۷، ۳۵/۱، ۱۰/۸، ۵/۴، ۸۳/۸ و ۱۸/۹ درصد و در گروه استرادیول غیرطبیعی به ترتیب برابر: ۱۷/۶، ۱۷/۶، ۵/۹، ۱۱/۸، ۳۵/۲ و ۵/۹ درصد بود. بر اساس نتایج نشان داد ۶ نفر (۸۳/۸٪) از افراد گروه استرادیول طبیعی و ۶ نفر (۳۵/۲٪) از افراد گروه استرادیول غیرطبیعی، دارای سابقه خانوادگی بدخیمی‌های رحم بودند که این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار بود ($p=0/026$).

در جدول ۲، سطح استرادیول افراد بر اساس اطلاعات بالینی آن‌ها آورده شده است. بر اساس این جدول، شیوع پرفشاری خون، دیابت، اختلالات تیروئیدی و سابقه خانوادگی بدخیمی‌های روده، رحم و سینه در گروه استرادیول طبیعی به ترتیب برابر: ۲۹/۷، ۳۵/۱، ۱۰/۸، ۵/۴، ۸۳/۸ و ۱۸/۹ درصد و در گروه استرادیول غیرطبیعی به ترتیب برابر: ۱۷/۶، ۱۷/۶، ۵/۹، ۱۱/۸، ۳۵/۲ و ۵/۹ درصد بود. بر اساس نتایج نشان داد ۶ نفر (۸۳/۸٪) از افراد گروه استرادیول طبیعی و ۶ نفر (۳۵/۲٪) از افراد گروه استرادیول غیرطبیعی، دارای سابقه خانوادگی بدخیمی‌های رحم بودند که این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار بود ($p=0/026$).

جدول ۲- توزیع وضعیت سطوح استرادیول زنان دارای خونریزی پس از یائسگی مبتلا به بدخیمی‌های آندومتر در بیمارستان امام حسین (ع) (۱۴۰۲) بر اساس اطلاعات بالینی

سطح معنی‌داری*	سطوح استرادیول (پیکوگرم بر میلی‌لیتر)		اطلاعات بالینی	
	طبیعی (کمتر یا مساوی ۵۴)	غیرطبیعی (بیشتر از ۵۴)	دارد	ندارد
۰/۱۹۱	۳	۱۷/۶	۱۳	۲۴
	۱۴	۸۲/۴	۲۴	۶۴/۹
۰/۳۴۷	۳	۱۷/۶	۱۱	۲۶
	۱۴	۸۲/۴	۲۶	۷۰/۳
۰/۵۶۲	۱	۵/۹	۴	۳۳
	۱۶	۹۴/۱	۳۳	۸۹/۲
۰/۴۰۷	۲	۱۱/۸	۲	۳۵
	۱۵	۸۸/۲	۳۵	۹۴/۶
۰/۰۲۶	۶	۳۵/۲	۳۱	۶
	۱۷	۶۴/۷	۶	۸۳/۸
۰/۲۱۰	۱	۵/۹	۷	۳۰
	۱۶	۹۴/۱	۳۰	۸۱/۱

* آزمون کای اسکوئر/ دقیق فیشر

طبیعی، برابر یا بالاتر از ۹ سال (۵/۵۹٪) و در گروه استرادیول غیرطبیعی، کم‌تر از ۹ سال (۷/۶۴٪) بود که این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود ($p=0/090$). شایع‌ترین نوع پاتولوژی در هر دو گروه، اندومتریئید آدنوکارسینوم گرید ۱ بود که تفاوت بین نتایج پاتولوژی دو گروه نیز از نظر آماری معنی‌دار نبود ($p=0/780$).

بر اساس جدول ۳، ۲۷ نفر (۷۳/۰٪) از افراد گروه استرادیول طبیعی و ۱۷ نفر (۱۰۰٪) از افراد گروه استرادیول غیرطبیعی، دارای ضخامت آندومتر برابر یا بالاتر از ۴ میلی‌متر بودند که این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار بود ($p=0/018$). فاصله بروز یائسگی تا تشخیص بدخیمی آندومتر در بیش‌تر افراد گروه استرادیول

جدول ۳- توزیع وضعیت سطوح استرادیول زنان دارای خونریزی پس از یائسگی مبتلا به بدخیمی‌های آندومتر در بیمارستان امام حسین (ع) (۱۴۰۲) بر اساس اطلاعات بدخیمی

سطح معنی‌داری*	سطوح استرادیول (پیکوگرم بر میلی‌لیتر)		اطلاعات بدخیمی	
	طبیعی (کمتر یا مساوی ۵۴)	غیرطبیعی (بیشتر از ۵۴)	< ۹	$9 \leq$
۰/۰۹۰	۱۵	۶۴/۷	< ۹	فاصله یائسگی تا تشخیص بدخیمی (سال)
	۲۲	۳۵/۳	$9 \leq$	
۰/۷۸۰	۲۸	۷۰/۶	۱	اندومتریئید آدنوکارسینوم گرید ۱
	۱	۵/۹	۲	اندومتریئید آدنوکارسینوم گرید ۲
۰/۰۱۸	۴	۱۷/۶	۳	اندومتریئید آدنوکارسینوم گرید ۳
	۲	-	کلیر سل کارسینوما	
۰/۰۱۸	۱	-	۱	اسکواموس سل کارسینوما
	۱۰	-	< ۴	ضخامت آندومتر (میلی‌متر)
	۲۷	۱۰۰	$4 \leq$	

* آزمون کای اسکوئر/ دقیق فیشر

بحث

در این مطالعه ۳۱/۵٪ افراد، دارای سطوح غیرطبیعی استرادیول بودند. در مطالعه مشابه برینتون و همکاران (۲۰۱۶) در ایالات متحده آمریکا، ۳۰/۰٪ از افراد مبتلا به بدخیمی آندومتر، سطوح استرادیول غیرطبیعی داشتند (۱۹) که این یافته، نزدیک به نتایج این مطالعه بود. در مطالعه‌ای دیگر، دلال و همکاران (۲۰۱۶) در ایالات متحده آمریکا، ارتباط بین متابولیسم استروژن و خطر سرطان آندومتر و تخمدان پس از یائسگی را مورد بررسی قرار دادند. شرکت‌کنندگان شامل ۶۶ مورد سرطان آندومتر و ۶۷ مورد سرطان تخمدان بودند که در طول پیگیری تقریباً ۱۰ سال قرار داشتند. نتایج نشان داد ۴۲/۳٪ افراد مبتلا به سرطان آندومتر، دارای سطوح غیرطبیعی استرادیول بودند (۲۰) که این مقدار، بالاتر از نتیجه گزارش شده در مطالعه حاضر بود. علت این تناقض، می‌تواند مربوط به تفاوت در ویژگی‌های جمعیت‌شناختی و روش‌های اندازه‌گیری مورد استفاده در مطالعات مختلف مورد بررسی باشد.

در این مطالعه شیوع سابقه خانوادگی بدخیمی‌های رحم در افراد گروه استرادیول غیرطبیعی، بالاتر از گروه استرادیول طبیعی بود. در مطالعه برینتون و همکاران (۲۰۱۶) در ایالات متحده آمریکا که ارتباط بین سطوح استروژن و متابولیت‌های استروژن سرم و خطر سرطان آندومتر در زنان یائسه را مورد بررسی قرار دادند، استروژن و استرادیول، به‌طور مثبت با سابقه خانوادگی بدخیمی‌های رحم مرتبط بودند (۱۹) که این یافته‌ها، همسو با نتایج این مطالعه بود. در مقابل، در مطالعه توفیلوسکا و همکاران (۲۰۱۹) در مقدونیه که ارتباط سطح استرادیول سرم و چاقی با خونریزی آندومتر در زنان یائسه را مورد بررسی قرار دادند، سطح استرادیول ارتباط آماری معنی‌داری با سابقه خانوادگی بدخیمی‌های رحم نداشت (۲۱) که این یافته با نتایج این مطالعه متناقض بود. علت این تفاوت، می‌تواند مربوط به این موضوع باشد که در مطالعه حاضر، زنان یائسه مبتلا به بدخیمی‌های آندومتر مورد بررسی قرار گرفته بودند؛ اما در مطالعه توفیلوسکا و همکاران، صرفاً زنان یائسه بررسی شده بودند.

همچنین در این مطالعه شیوع ضخامت آندومتر بالا در افراد گروه استرادیول غیرطبیعی، بیش‌تر از گروه استرادیول طبیعی بود. در همین زمینه، در مطالعه خلف و همکاران (۲۰۱۹) در مصر که ارتباط بین سطح استرادیول، ضخامت آندومتر سونوگرافی ترانس‌واژینال، شاخص توده بدنی و آسیب‌شناسی آندومتر در زنان مبتلا به خونریزی پس از یائسگی را مورد بررسی قرار دادند، تفاوت آماری معنی‌داری بین گروه‌های خوش‌خیم و بدخیم وجود داشت؛ به‌طوری‌که آندومتر در گروه بدخیم به‌طور قابل توجهی ضخیم‌تر بود (۲۲) که این یافته، همسو با نتایج این مطالعه بود. در مطالعه محمد (۲۰۱۸) در سودان که به ارزیابی ضخامت آندومتر در زنان یائسه با استفاده از سونوگرافی و ارتباط آن با عوامل مختلف پرداخت، بین ضخامت آندومتر در افراد با سطوح سرمی استرادیول، ارتباط معنی‌داری وجود داشت. نویسندگان نتیجه گرفتند سونوگرافی ترانس‌واژینال به‌عنوان یک تست غربالگری مناسب برای آندومتر غیرطبیعی در بیماران مبتلا به خونریزی یائسگی، با ضخامت آندومتر ۵ میلی‌متر یا بیشتر، برای بررسی بیشتر باید در نظر گرفته شود (۲۳) که این یافته‌ها نیز، با نتایج این مطالعه هم‌خوانی داشت. در مطالعه برینتون و همکاران (۲۰۱۶) در ایالات متحده آمریکا، استروژن و استرادیول، به‌طور مثبت با خطر سرطان آندومتر مرتبط بودند. تقریباً همه متابولیت‌های استروژن به‌طور قابل توجهی با خطرات بالا همراه بودند. بین سطوح استرادیول با ضخامت آندومتر زنان یائسه مبتلا به بدخیمی آندومتر، ارتباط آماری معنی‌دار و مستقیمی وجود داشت (۱۹) که این یافته‌ها نیز، همسو با نتایج این مطالعه بود. در مطالعه دلال و همکاران (۲۰۱۶) در ایالات متحده آمریکا، استرادیول به‌طور قابل توجهی با افزایش ضخامت آندومتر و نیز خطر ابتلاء به سرطان آندومتر مرتبط بود. نسبت استروژن‌های کاتکول ۲ و ۴ به استروژن متیله شده با ضخامت آندومتر و سرطان آندومتر ارتباط مثبت داشت (۲۰) که این یافته‌ها نیز همسو با نتایج این مطالعه بود. در مطالعه الخولی و همکار (۲۰۱۵) در مصر که به بررسی خونریزی رحمی پس از یائسگی غیرقابل توضیح و عوامل مؤثر بر آن پرداختند، غلظت سرمی تستوسترون

تام، آندروستن‌دیون، استرون و استرادیول در آندومتر آتروفیک به‌طور معنی‌داری پایین‌تر از آندومتر غیرآتروفیک بود. در نهایت، نویسندگان به این نتیجه رسیدند که غلظت سرمی بالای تستوسترون تام، آندروستندیون، استرون و استرادیول در آندومتر آتروفیک، ممکن است پیشرفت آدنوکارسینوم آندومتر را در آندومتر آتروفیک توجیه نماید (۲۴) که این یافته‌ها نیز، همسو با نتایج این مطالعه بود. در مقابل، در مطالعه توفیلوسکا و همکاران (۲۰۱۹) در مقدونیه که ارتباط سطح استرادیول سرم و چاقی با خونریزی آندومتر در زنان یائسه را مورد بررسی قرار دادند، تفاوت آماری معنی‌داری از نظر ضخامت آندومتر با سطوح استرادیول سرمی مشاهده نشد (۲۱) که این یافته‌ها با نتایج این مطالعه متناقض بود. علت این تفاوت، می‌تواند مربوط به این موضوع باشد که در مطالعه حاضر، زنان یائسه مبتلا به بدخیمی‌های آندومتر مورد بررسی قرار گرفته بودند؛ اما در مطالعه توفیلوسکا و همکاران (۲۰۱۹)، صرفاً زنان یائسه بررسی شده بودند. در کنار نقاط قوت این پژوهش، این مطالعه، مانند هر مطالعه دیگری، دارای یک‌سری محدودیت‌هایی نیز بود. یکی از این موارد، همکاری نامناسب تعدادی از بیماران بود که ناگزیر، به‌علت عدم همکاری مناسب در مراجعات مجدد و یا عدم رعایت معیارهای خروج از مطالعه، از مطالعه کنار گذاشته شدند. همچنین، علاوه بر آن، به‌طور حتم، عوامل شناخته و ناشناخته بسیاری وجود دارند که ممکن است بر نتایج این مطالعه، تأثیرگذار بوده باشند که مسلماً بررسی همه این موارد، در یک مطالعه امکان‌پذیر نبوده و نیاز به انجام مطالعات بیشتر و در جوامع آماری گسترده‌تری خواهد داشت.

نتیجه‌گیری

در مطالعه حاضر حدود یک سوم از زنان دارای خون‌ریزی پس از یائسگی مبتلا به بدخیمی‌های آندومتر مورد بررسی، سطوح استرادیول غیرطبیعی داشتند. همچنین، سطح استرادیول با ضخامت آندومتر بیماران و سابقه خانوادگی بدخیمی‌های رحمی و در نتیجه، افزایش خطرات مرتبط با بدخیمی‌های آندومتر، ارتباط مستقیمی داشت. بنابراین، سیاست‌گذاری‌های بهداشتی مبتنی بر توجه بیشتر به زنان یائسه دارای سطوح بالاتر

استرادیول و ویزیت منظم جهت تشخیص سریع‌تر پیامدهای نامطلوب ناشی از بدخیمی‌های آندومتر و نیز فراهم آوردن تسهیلات مناسب جهت انجام مناسب مداخلات درمانی در این افراد، ضروری بوده که انجام آن، توصیه می‌شود.

تشکر و قدردانی

این مقاله، منتج از پایان‌نامه پزشکی دوره دستیاری بیماری‌های زنان دکتر حدیث نصیری شاهاندشتی در دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران می‌باشد. بدین‌وسیله از معاونت پژوهشی این دانشگاه و مسئولین بیمارستان امام حسین (ع) شهر تهران، بابت همکاری و فراهم‌آوری تسهیلات انجام این طرح تشکر و قدردانی می‌شود.

تضاد منافع

همه نویسندگان اعلام می‌کنند که هیچ تضاد منافی در مورد نتایج این مطالعه نداشتند.

حمایت مالی

هزینه‌های انجام این مطالعه، با همکاری معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران تأمین گردید.

ملاحظات اخلاقی

در این مطالعه ملاحظات اخلاقی زیر رعایت شد: ۱- اخذ مجوز از کمیته اخلاق؛ ۲- کسب مجوز از معاونت پژوهشی دانشگاه و ارائه آن به بیمارستان‌های مورد پژوهش؛ ۳- توضیح اهداف پژوهش به واحدهای پژوهش و جلب موافقت آنان جهت شرکت در پژوهش؛ ۴- اخذ رضایت‌نامه کتبی آگاهانه از واحدهای پژوهش قبل از مراحل انجام کار و اطمینان‌دادن به آنان مبنی بر حق خروج آزادانه از تحقیق در هر زمان؛ ۵- اطمینان‌دادن به واحدهای پژوهش مبنی بر محرمانه‌بودن اطلاعات دریافتی از ایشان و ۶- رعایت صداقت در صحیح بودن داده‌های گردآوری شده و تجزیه و تحلیل آن‌ها.

مشارکت نویسندگان

طراحی و اجرای این مطالعه، با همکاری هر دو نویسنده انجام شده است.

1. Afrooz N, Nasiri S, Aminimoghaddam S. Comparison of PFS-OS between two treatment methods (surgery and then chemotherapy compared with neoadjuvant and then surgery) in patients with endometrial cancer: a retrospective study. *Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility* 2022; 25(11):26-33.
2. Felix AS, Yang HP, Bell DW, Sherman ME. Epidemiology of endometrial carcinoma: etiologic importance of hormonal and metabolic influences. *Molecular Genetics of Endometrial Carcinoma* 2017; 3-46.
3. Suidan RS, He W, Sun CC, Zhao H, Fleming ND, Ramirez PT, et al. Impact of body mass index and operative approach on surgical morbidity and costs in women with endometrial carcinoma and hyperplasia. *Gynecologic oncology* 2017; 145(1):55-60.
4. Rezaianzadeh A, Dehghani SL, Mousavi M, Rezaeianzadeh R. The incidence of uterus cancer in Iran: a systematic review. *Women's Health Bulletin* 2017; 4(1):1-4.
5. Kadkhodayan S, Maleki A, Hasanzadeh M, Yousefi Z. Prevalence of endometrial cancer in young patients. *Tehran University of Medical Sciences Journal* 2018; 76(5):331-7.
6. Savelli L, Testa AC, Mabrouk M, Zannoni L, Ludovisi M, Seracchioli R, et al. A prospective blinded comparison of the accuracy of transvaginal sonography and frozen section in the assessment of myometrial invasion in endometrial cancer. *Gynecologic Oncology* 2012; 124(3):549-52.
7. Seilanian TF, Hasanzade S, Hasanzadeh MM, Khoroushi F, Aminzade B, Fathabadi A. Diagnostic Value of Dynamic Magnetic Resonance Imaging with Diffusion Weighted Imaging in the Staging of Endometrial Carcinoma. *Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility* 2022; 25(5):18-25.
8. Yeganeh Z, Sheikhan Z, Hajian P, Esteki T, Nasiri M, Khodakarami N. Relationship between duration of breast feeding and endometrial cancer: a case-control study. *The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility* 2020; 23(8):58-65.
9. Hoseini SS, Yousefi Z, Emadzadeh M, Homae Shandiz F, Hokmabadi P, Salehi M, et al. Changes in prevalence and epidemiology of female genital cancers in northeastern Iran in a 35-year study. *The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility* 2020; 22(12):11-8.
10. Yeganeh Z, Sheikhan Z, Kariman N, Hajian P, Nasiri M. Relationship between gestational diabetes and endometrial cancer. *The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility* 2019; 22(3):49-58.
11. Hamidi Layen A, Yousefi Z, Davachi B, Jafarian AH, Morovatdar N, Azimi H, et al. Epidemiological findings and risk factors for endometrial cancer patients. *The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility* 2019; 22(1):20-5.
12. Rashidi Fakari F, Saei Ghare Naz M, Ghasemi V, Riazi H, Afrakhteh M, Keshavarz Z. Relationship between serum lipids and endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility* 2018; 21(5):87-96.
13. Mirzaeian S, Dehghani M, Pourhoseini SA, Jafari Joshaghan A, Dadgar Moghadam M, Emadzadeh M. Relationship between the findings of vaginal sonography and pathology of endometrial curettage in women with abnormal uterine bleeding at perimenopause. *The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility* 2019; 22(8):1-9.
14. Moodley M, Roberts C. Clinical pathway for the evaluation of postmenopausal bleeding with an emphasis on endometrial cancer detection. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2004; 24(7):736-41.
15. Brinton LA, Trabert B, Anderson GL, Falk RT, Felix AS, Fuhrman BJ, et al. Serum estrogens and estrogen metabolites and endometrial cancer risk among postmenopausal women. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2016; 25(7):1081-9.
16. Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS. Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2002; 11(12):1531-43.
17. Ziegler RG, Fuhrman BJ, Moore SC, Matthews CE. Epidemiologic studies of estrogen metabolism and breast cancer. *Steroids* 2015; 99:67-75.
18. Brown SB, Hankinson SE. Endogenous estrogens and the risk of breast, endometrial, and ovarian cancers. *Steroids* 2015; 99:8-10.
19. Brinton LA, Trabert B, Anderson GL, Falk RT, Felix AS, Fuhrman BJ, et al. Serum estrogens and estrogen metabolites and endometrial cancer risk among postmenopausal women. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2016; 25(7):1081-9.
20. Dallal CM, Lacey JV, Pfeiffer RM, Bauer DC, Falk RT, Buist DS, et al. Estrogen metabolism and risk of postmenopausal endometrial and ovarian cancer: the B~FIT cohort. *Hormones and Cancer* 2016; 7:49-64.
21. Tofiloska V, Krstevska M, Daneva-Markova A, Jovanovska V. The connection of the level of estradiol in serum and obesity with the endometrial bleeding in postmenopausal women. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences* 2019; 7(1):88.
22. Khalaf MS, Zaki MS, Elshourby MS, Abdelmageed AM. Relationship between estradiol level, transvaginal ultrasound endometrial thickness, body mass index and endometrial pathology in women with postmenopausal bleeding. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine* 2019; 74(2):284-93.
23. Mohammed SA. Assessment of Endometrial Thickness in Postmenopausal Women Using Ultrasonography. Doctoral dissertation, Sudan University of Science & Technology; 2018.
24. Elkholi DG, Nagy HM. Unexplained postmenopausal uterine bleeding from atrophic endometrium: Histopathological and hormonal studies. *Middle East Fertility Society Journal* 2015; 20(4):262-70.

The relationship of estradiol level with clinical characteristics of postmenopausal women with endometrial malignancies and abnormal uterine bleeding

Tahereh Ashraf Ganjouei¹, Hadis Nasiri Shahandashti^{2*}

1. Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
2. Resident, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Received: Mar 25, 2024 Accepted: Jun 22, 2024

Abstract

Introduction: Considering the relatively high importance and complications of endometrial malignancies, especially during menopause, and considering that the role of endocrine hormones was not fully clarified, this study was performed with aim to determine the relationship between estradiol levels and the clinical characteristics of postmenopausal women with bleeding and endometrial malignancy.

Methods: This analytical cross-sectional study was conducted in 2023 on 54 patients with postmenopausal bleeding suffering from endometrial malignancy who referred to Imam Hossein (AS) hospital. Demographic and clinical (signs and symptoms) characteristics and serum estradiol levels of patients were collected. Data were analyzed by SPSS software (version 23) and Man-Whitney and Chi-square tests. $P < 0.05$ was considered significant.

Results: Serum estradiol level was 26.80 ± 15.77 pg/ml. In addition, 37 people (68.5%) had normal levels and 17 (31.5%) had abnormal levels of estradiol. In the normal estradiol group compared to abnormal estradiol, the prevalence of endometrial thickness ≥ 4 mm (0.73% vs. 100% and $p = 0.018$) and family history of uterine malignancy (35.2% vs. 83.8% and $p = 0.026$) was less. The most common type of pathology in both groups was grade 1 endometrioid adenocarcinoma, and this difference was not significant ($p = 0.780$).

Conclusion: There is a correlation between estradiol level with high endometrial thickness and family history of uterine malignancy in women with endometrial malignancy.

Keywords: Abnormal uterine bleeding, Endometrial malignancy, Estradiol, Menopause

► Please cite this article as:

Ashraf Ganjouei T, Nasiri Shahandashti H. The relationship of estradiol level with clinical characteristics of postmenopausal women with endometrial malignancies and abnormal uterine bleeding. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2024; 27(4):9-17. DOI: 10.22038/ijogi.2024.79972.6092