

REPRODUCTIVE AND MENSTRUAL RISK FACTORS FOR ENDOMETRIAL CANCER: RESULTS FROM A CASE-CONTROL STUDY. FAKTORËT RIPRODHUES DHE MENSTRUALË NË KANCERIN E ENDOMETRIT: REZULTATET E NJË STUDIMI RAST-KONTROLL.

E. PAJENGA^{1*}, T. REXHA², E. RUKA², S. ÇELIKU³, G. BEJTJA⁴, E. TOÇI⁵.

¹Departamenti i Biologjisë dhe Kimisë, Fakulteti i Shkencave të Natyrës, Universiteti i Elbasanit.

²Departamenti i Biologjisë, Fakulteti i Shkencave të Natyrës, Universiteti i Tiranës. ³Reparti i Gjinekologjisë, Spitali Onkologjik "Nënë Tereza", Tiranë. ⁴Ministria e Shëndetësisë, Drejtoria e Shëndetit Publik, Tiranë. ⁵Instituti i Epidemiologjisë dhe i Shëndetit Publik, Tiranë, Albania.

Email: eda@enet.al

ABSTRACT

The role of reproductive and menstrual factors in endometrial cancer risk has been analyzed in a case-control study conducted since 2000-2005 in Albania on 222 women with endometrial cancer and 1019 controls who were admitted to other hospitals for nonmalignant conditions. Compared with parous women, nulliparous women had a 10 times increased risk of endometrial cancer. The risk of the disease increased with abortions; the multivariate relative risk estimate was 1.65 and was statistically significant. Elevated risks were found for subjects reporting early ages at menarche (relative risk 2.698 for ages < 13 vs > or = 16, CI, 1.3-5.3) and there was an increased risk (OR, 1.99; 95% CI, 1.02-2.65 for ages >= 50) with late age at natural menopause. This neoplasm is clearly typified as hormone dependent, and it is possible to establish that high serum concentrations of gonadotropins mechanism, determine the level of risk for endometrial cancer.

Key words: endometrial neoplasm; parity; abortion; case-control study; menarche.

PËRMBLEDHJE

Roli i faktorëve riprodhues dhe menstrualë në riskun e kancerit të endometrit, është analizuar në një studim rast-kontroll, nga viti 2000-2005, ku përfshihen 222 gra me kancer endometri dhe 1019 kontrolle, të vizituara në spitale të tjera që nuk paraqisnin sëmundjen në studim. Gratë që nuk lindin fëmijë kanë një risk 10 herë më të lartë të kancerit të endometrit krahasuar me gratë me fëmijë. Kryerja e aborteve rrit riskun; vlera relative e riskut në analizën shumëfaktorialëshe, është 1.65 dhe është sinjifikante. Risku rritet për subjektet

me moshë të re në menarke (OR 2.698 për moshat < 13 kundrejt > ose = 16, IC, 1.3-5.3) dhe moshë të madhe në menopauzë (OR, 1.99; 95% IC, 1.02-2.65 për moshat >= 50). Kjo neoplazëm përcaktohet si e varur nga hormonet dhe ka mundësi që përqëndrimi i lartë i gonadotropinave të përcaktojë nivelin e riskut të kancerit të endometrit.

Fjalë kyçe: neoplazma e endometrit; lindja e fëmijëve; abortet; studim rast-kontroll; menarket.

1. HYRJE

Rritja e incidencës së kancerit të endometrit mund të shkaktohet nga ndryshimi i stilit të jetesës apo dhe nga ndryshime në faktorët riprodhues si lindja e fëmijëve dhe abortet. Në vëndet perëndimore ka të dhëna të konsiderueshme se faktorët riprodhues luajnë rol në riskun e kancerit të endometrit. Studime të kryera në vënde të ndryshme, tregojnë se kanceri i endometrit është i varur nga hormonet. Estrogjeni i pashoqëruar nga progesteroni (1, 9, 14), shkakton transformime malinje të endometrit. Shtatzanitë karakterizohen nga prodhimi i vazhdueshëm i progesteronit deri në lindjen e fëmijës. Për këtë arsye mendohet që gratë pa fëmijë kanë risk më të lartë se gratë me fëmijë (3, 4, 5, 6, 7, 10). Ndër faktorët e tjerë janë studiuar edhe shoqërimi i moshës në menarke, moshës në menopauzë, abortet dhe risku i kancerit të endometrit (3, 5, 8, 11) por rezultatet janë kontradiktore.

Ky është studimi i parë epidemiologjik në vëndin tonë që ka synuar të karakterizojë faktorët e riskut të kancerit të endometrit në lidhje me faktorët

hormonalë, në popullatën shqipëtare. Në këtë punim është paraqitur rëndësia e lindjes së fëmijëve, shtatzanive të papërfunduara, moshës në shfaqjen e menarkeve si dhe moshës në menopauzë si determinantë të riskut të kancerit të endometrit.

2. Materiali dhe Metodat

2.1. Subjektet dhe të Dhënat

Ky studim rast-kontroll mbi kancerin e endometrit është realizuar gjatë viteve 2000-2005 duke u shtrirë në të gjitha qytetet e Shqipërisë. Gjatë kësaj periudhe rezultojnë 222 raste me kancer endometri të përcaktuara nga mjekët onkologë gjatë vizitave në Spitalin Onkologjik në Tiranë dhe të konfirmuara nga rezultatet pozitive të biopsisë. Kontrollat janë marrë nga spitale të tjera të disa qyteteve; në Spitalin Qëndror të Elbasanit (305 paciente), në Spitalin Kirurgjikal të Tiranës (409 paciente) dhe në Poliklinikën nr.1 në Durrës (305 paciente) që janë vizituar për sëmundje të tjera dhe nuk shfaqnin praninë e sëmundjes në studim. Numri i kontrolleve është i kufizuar nga numri i rasteve dhe është 5 me 1, që është dhe vlera maksimale e lejuar. Numri i rasteve është i konsiderueshëm por një numër më i madh do të rriste fuqinë e studimit (2).

Gratë u kategorizuan në grupe sipas faktorëve të riskut për rastet dhe kontrollet: moshën në lindjen e fëmijës së parë, numrin e fëmijëve të lindur, moshën në menarke, moshën në menopauzë, abortet dhe historinë familjare.

2.2. Analiza e të Dhënave

Është llogaritur koeficienti R i Pearson i cili tregon nëse ekziston një marrëdhënie midis kategorive të ndryshme të variablove të zgjedhur dhe faktit nëse një subjekt është rast apo kontroll si dhe forcën dhe drejtimin e kësaj marrëdhënie (pozitive apo negative). Gjithashtu është përdorur dhe testi chi katror i cili është i nevojshëm pasi tregon nëse kjo marrëdhënie midis dy variablove kategorike është statistikisht domethënëse apo jo. Marrëdhëniet janë konsideruar si statistikisht sinjifikative nëse vlera e $p \leq 0.05$.

OR dhe intervalet e konfidencës në nivelin 95% janë nxjerrë nëpërmjet regresionit logjistik binar meqë variabli i varur është dikotomik (rast/kontroll) (15). Shoqërimi midis kancerit të endometrit dhe faktorëve të riskut është studiuar pas përshtatjes me variablat si mosha (e vazhduar), mosha në menarke, mosha në martesë, numri i fëmijëve të lindur, abortet, mosha në menopauzë dhe historia familjare e kancerit. Në analizën shumëfaktoriale, vlerat e OR-ve më të mëdha se 1 tregojnë se ky është faktor risku dhe për vlera më të mëdha se 2.6 risku është i lartë. Vlerat e OR më vogla se 1 tregojnë se ky është faktor mbrojtës. Vlerat e OR-së janë sinjifikante nëse intervali i konfidencës nuk e përshin vlerën 1, ndërsa kur propabiliteti i tendencës është më i vogël se 0.05, atëherë ka tendencë rritjeje ose zvogëlimi të vlerave të variablit në lidhje me faktorin e riskut të kancerit të endometrit.

| Numri i fëmijëve * | Analiza Shumëfaktoriale | | | | |
|---------------------|-------------------------|-----------|-------|---------|-------|
| | Raste% | kontroll% | OR | 95% IC | |
| > 6 | 14.7 | 3.1 | 1.00 | p=0.007 | |
| 5. – 6 | 12.6 | 11.6 | 0.20 | 0.08 | 0.55 |
| 3. – 4 | 38.9 | 49.4 | 0.18 | 0.08 | 0.43 |
| 1. – 2 | 23.2 | 35.0 | 0.27 | 0.11 | 0.68 |
| 0 | 10.5 | 0.9 | 10.12 | 1.76 | 58.18 |
| Histori familjare * | | | | | |
| Jo | 96.0 | 93.4 | 2.26 | 0.79 | 6.45 |
| Po | 4.0 | 6.6 | 1.00 | | |
| Aborte * | | | | | |
| Jo | 63.7 | 71.1 | 1.00 | | |
| Po | 36.6 | 28.9 | 1.65 | 1.08 | 2.52 |

*Përshtatur sipas moshës, moshës në menarke, moshës së martesës, numrit të lindjeve, historisë familjare, aborteve dhe statusit të menopauzës.

Tabela 1: Risku i kancerit të endometrit dhe disa faktorë riprodhues e historia familjare në gratë shqipëtare, 2000-2005.

| | Analiza Shumëfaktorialëshe | | | | |
|--------------------|----------------------------|-----------|-------|---------|-------|
| | Raste% | kontroll% | OR | 95% IC | |
| Mosha në menarke * | | | | | |
| <=12 | 9.4 | 5.1 | 2.485 | 0.944 | 6.539 |
| 13 | 20.9 | 15.7 | 2.698 | 1.357 | 5.364 |
| 14 | 40.3 | 31.9 | 2.67 | 1.44 | 4.94 |
| 15 | 16.2 | 21.8 | 1.34 | 0.66 | 2.73 |
| >=16 | 13.1 | 25.5 | 1.00 | p=0.016 | |
| Menopauzë * | | | | | |
| Jo | 27.1 | 59.4 | 1.64 | 0.90 | 2.99 |
| Po | 72.9 | 40.6 | 1.00 | | |
| Mosha menopauzës** | | | | | |
| < 50 | 39.3 | 67.0 | 1.00 | | |
| >= 50 | 60.7 | 33.0 | 1.99 | 1.02 | 2.65 |

*Përshtatur sipas moshës, moshës në menarke, moshës së martesës, numrit të lindjeve, historisë familjare, aborteve dhe statusit të menopauzës.

** Përshtatur sipas moshës në menarke, moshës së martesës, numrit të lindjeve, historisë familjare, aborteve, moshës në menopauzë dhe statusit të menopauzës.

Tabela 2: Risku i kancerit të endometrit dhe disa faktorë menstrualë në gratë shqiptare, 2000-2005.

3. Rezultate dhe Diskutime mbi Faktorët e Riskut në Kancerin e Endometrit

Në këtë studim ne kemi analizuar rolin e faktorëve riprodhues e menstrualë ndërmjet rasteve me kancer endometri dhe subjekteve.

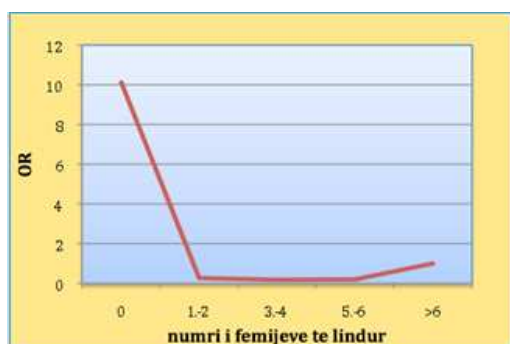


Figura 1. Risku sipas numrit të fëmijëve të lindur në kancerin e endometrit

Tabela 1- tregon OR-të për kancerin e endometrit sipas faktorëve riprodhues dhe historisë familjare. Gratë me fëmijë në të gjitha kategoritë, kanë risk shumë më të ulët krahasuar me gratë pa fëmijë. Niveli i mbrojtjes rritet me rritjen e numrit të fëmijëve të lindur (figura 1). Në gratë me 3 dhe 4 fëmijë, risku i kancerit të endometrit është 10 herë më i ulët [OR= 0.18 95% 310

Intervali i konfidencës (IK) = 0.08-0.43]] kur krahasohet me gratë që nuk kanë lindur fëmijë. Gratë me 1 dhe 2 fëmijë janë 9% më të rrezikuara se gratë me 3-4 fëmijë [OR=0.27; 95% Intervali i konfidencës (IK) = 0.11-0.68] dhe numri i shtatzanive paraqet tendencë (p= 0.007). Risku paraqitet i lartë lidhur me mungesën e lindjes së fëmijëve, ndërsa në gratë me fëmijë shfaqet një ulje e riskut me rritjen e numrit të lindjeve por deri në 6 fëmijë. Rritja e mëtejshme e numrit të fëmijëve nuk ofron mbrojtje.

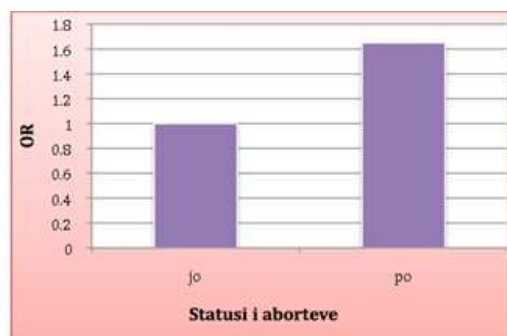


Figura 2. OR dhe statusi i aborteve në kancerin e endometrit

Në studime të tjera, lindja e fëmijëve dhe lidhja me kancerin e endometrit është faktori më i studiuar.

Lindja e fëmijëve shoqërohet me një efekt mbrojtës edhe për shkak të një numri faktorësh endokrinë që ndikojnë në prodhimin e hormoneve. Rezultatet tona janë në përputhje me studime të tjera të kryera në këtë drejtim (3, 4, 5, 6, 7). Hipoteza e heqjes së shtresave, gjatë së cilës eliminohen qelizat epiteliale gjatë çdo lindjeje, mund të shpjegojë deri diku edhe uljen e riskut lidhur me numrin e fëmijëve.

Shtatzanitet e papërfunduara rrisin riskun e kancerit të endometrit (OR=1.65 95% ; IK= 1.08-2.52) (figura 2).

Lidhja e aborteve me kancerin e endometrit është e paqartë; shumë studime nuk tregojnë lidhje (3, 5, 11, 12). Në kancerin e endometrit hipoteza e heqjes së shtresave nuk justifikon rezultatin, prandaj mendohet se duhet të jetë një mekanizëm tjetër që mund të ndikojë në rritjen e riskut lidhur me abortet.

Mosha në menarke është e lidhur me riskun e kancerit të endometrit në mënyrë inverse, gratë që kanë pasur menseset e para në moshën 14 vjeç karakterizohen nga një një risk 2.6 herë më i lartë, se ato me moshë në menarke 16 vjeç dhe më shumë se 16 vjeç dhe tendenca është sinjifikante (tabela 2, figura 3).



Figura 3. Mosha në menarke dhe risku, në kancerin e endometrit

Mosha e shfaqjes së menarkeve ndikon negativisht në riskun e kancerit të endometrit. Lidhja është e qartë dhe rezultatet janë të qëndrueshme edhe në studime të tjera, por ka edhe studime që nuk paraqesin asnjë shoqërim (5). Studime të tjera rast-kontroll paraqesin një risk dyfish më të lartë, kur menarket shfaqen në moshë më të vonët (3) ndërsa studime të tjera prospektive tregojnë të kundërtën, pra reduktim të riskut kur menseset shfaqen në moshë më të madhe (11).

Në gratë e periudhës postmenopauzale, menopauza e vonët ka risk më të lartë sinjifikant të kancerit të endometrit (OR=1.99 95% IK= 1.02-2.65) (Tabela 2;figura 4). Risku është 64% më i lartë për gratë e

moshës premenopauzale se në gratë e moshës postmenopauzale.

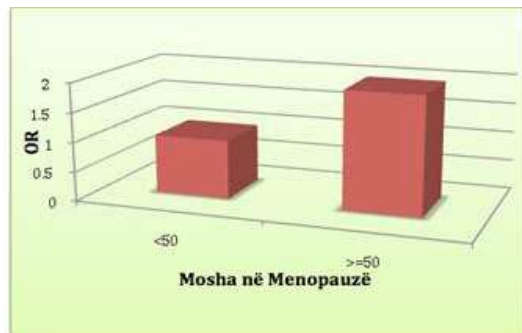


Figura 4. OR dhe mosha në menopauzë në kancerin e endometrit

Analiza e marrëdhënies midis moshës së vonët të menopauzës dhe kancerit të endometrit nuk tregon shoqërim në disa studime rast-kontroll (3), ndërsa në analiza të tjera (5, 8, 11, 13) paraqitet një rritje risku 5 dhe 87 % .

Rreziku relativ për historinë familjare është 22.6% më i ulët për kancerin e endometrit krahasuar me rastet pa histori familjare. Ndoshta trashëgimia nuk është faktor i rëndësishëm që kontribon në etiologjinë e kancerit të endometrit.

Nga rezultatet del si konkluzion që mungesa e lindjes së fëmijëve është faktor i rëndësishëm që përcakton riskun e kancerit të endometrit dhe gjatë lindjes së fëmijëve ndodhin procese biologjike që mbrojnë ndaj riskut të kancerit të endometrit.

Reduktimi i riskut të kancerit të endometrit mund të shpjegohet me: 1) hipotezën e heqjes së shtresave që ndodh gjatë çdo shtatzanie dhe; 2) uljen e estrogjeneve endogjene që shfaqet gjatë mungesës së aborteve, menopauzës së hershme dhe menseve të vonëta. Këto rezultate tregojnë se kanceri i endometrit është i varur nga hormonet të cilat përcaktojnë nivelin e riskut.

4. BIBLIOGRAFIA

- Anderson W. R., Davis J (1968) Placental site involution. Am. J. Obstet. Gynecol., 102:23-33, 1968.
- Breslow NE, Day NE (1980) Statistical methods in cancer research. Vol. 1. The analysis of case-control studies. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. (IARC scientific publications no. 32.)
- Brinton L. A, Berman M. L, Mortel R, Twiggs L. B, Barret R. J, Wilbanks G. D, Lannom L, Hoover R. N

- (1992) Reproductive, menstrual, and medical risk factors for endometrial cancer: results from a case-control study. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 167: 1317-1325.
4. Chikako Okamura et al. (2006) Lactation and risk of endometrial cancer in Japan: A case-control study. *Tohoku J. Exp. Med.*, 208: 109-115.
5. Kalandini A, Tzonou A, Lipworth L, Gamatzi I, Filippa D, Trichopoulos D (1996) A case – control study of endometrial cancer in relation to reproductive, somatometric, and life-style variables. *Oncology*, 53: 354-359.
6. Herrinton L.J, Voigt L.F, Beresford S.A. & Wingo P.A (2001) Risk factors for synchronous primary endometrial and ovarian cancer. *Ann. Epidemiol.* 11,529-533.
7. Hinkula M, Pukkala E, Kyrrönen P, Kauppila A (2002) Grand multiparity and incidence of endometrial cancer: A population-based study in Finland. *Int J Cancer* 98, 912-915.
8. Kelsey J. L, LiVolsi V. A, Holford T. R (1982) A case – control study of cancer of the endometrium. *Am. J. Epidemiol.*, 116: 333-342.
9. Key TJ (1995) Hormones and cancer in humans. *Mutat Res* ;333: 59-67.
10. MacMahon B (1974) Risk factors for endometrial cancer. *Gynecol Oncol* ;2: 122-9.
11. McPherson C. P, Sellers T. A, Potter J. D, Bostick R. M, Folsom A. R (1996) Reproductive factors and risk of endometrial cancer. The Iowa women's health study. *Int. J. Epidemiol.*, 143: 1195-1202.
12. Parazzini F, La Vecchia C, Negri E, Fedele L, Balotta F(1991) Reproductive factors and risk of endometrial cancer. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 164: 522-52.
13. Rosenblatt K. A., Thomas D. B (1995) The WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. Prolonged lactation and endometrial cancer. *Int. J. Epidemiol.*, 24: 499-503.
14. Soto A. M, Sonnenschein C (2002) The two faces of Janus: sex steroids as mediators of both cell proliferation and cell death. *J. Natl. Cancer Inst.*,
15. Walker AM. Observation and inference: an introduction to the methods of epidemiology. Chestnut Hill, Mass.: Epidemiology Resources, 1991.