مقاله مروری

ناباروری، تحریک تخمک‌گذاری و خطر سرطان در زنان: مطالعه مروری

نسیبه شریفی[۱]، آزیتا فتح نژاد کاظمی[۲*]، معرفت غفاری نوین[۲]

۱- کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پرستاری مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۲- گروه مامایی، واحد تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران
۳- گروه غدد تولیدمثل و جنین‌شناسی، مرکز تحقیقات باروری ناباروری دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۴/۰۸/۰۳ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۵/۰۳/۲۲

چکیده

زمینه و هدف: با توجه به افزایش قابل توجه استفاده از داروهای محرک باروری در دهه‌های اخیر، نگرانی‌های مختلف مرتبط با استفاده از آن‌ها، مانند خطر ابتلا به سرطان نیز افزایش‌یافته است. هدف از مطالعه حاضر، مروری جامع بر مطالعات انجام‌شده در زمینه ناباروری، تحریک تخمک‌گذاری و تأثیر آن بر خطر سرطان‌ها در زنان بود.

مواد و روش‌ها: مطالعه حاضر یک مطالعه مروری است. کلیه مقالات مشاهده‌ای چاپ‌شده در طول سال‌های (۱۹۹۵-۲۰۱۴) از بانک‌های اطلاعاتی SID، magiran، Medlib، pubmed، Scopus، Google Scholar و Science Direct جمع‌آوری شد. جستجو جامع با کلیدواژه‌های نازایی، ناباروری، تحریک تخمک‌گذاری، خطر سرطان، سرطان زنان، کلومیفن سیترات، گنادوتروپین گنادوتروپین جفتی انسان، درمان ناباروری، سرطان رحم، سرطان تخمدان و سرطان پستان برای مقالات فارسی و معادل انگلیسی آن‌ها برای مقالات انگلیسی صورت گرفت. پس از بررسی مطالعات در مجموع ۷۹ مقاله وارد مطالعه شدند.

نتایج: مطالعه‌های مختلف احتمال افزایش خطر سرطان‌های رحم، تخمدان و پستان را با تحریک تخمک‌گذاری و تغییرات هورمونی ناشی از آن‌ها مرتبط دانسته‌اند اما به نتایج قطعی نرسیده‌اند که خلأ آن‌ها ناشی از تعداد کم نمونه‌ها، دوره‌های کوتاه پیگیری و اطلاعات مبهم در خصوص نوع و چگونگی مصرف دارو را ذکر کرده‌اند.

نتیجه‌گیری: به‌طور عمده سرطان‌های زنان مرتبط با علل هورمونی می‌باشند؛ متناقض بودن نتایج مطالعات انجام‌شده، ارزیابی‌های بیشتری را به‌منظور تأثیر داروهای القا تخمک‌گذاری بر خطر سرطان ضروری می‌سازد و نیاز به مطالعات با طراحی مناسب دارد.

کلمات کلیدی: ناباروری، تحریک تخمک‌گذاری، داروهای باروری، سرطان، زنان

مقدمه

بیش از نیمی از جمعیت دنیا را زنان تشکیل می‌دهند. زنان با توجه به نقش ساختاری و خلقتی خود می‌توانند علاوه برداشتن رکن مهم در خانواده نقش حیاتی در رشد و بالندگی جامعه بشری را بر عهده گیرند، بنابراین سلامت آنان یکی از مهم‌ترین عوامل مؤثر بر بهره‌وری خانواده و جامعه محسوب می‌شود (۱). باروری، واژه پرمعنایی است که از گذشته تاکنون نگاه‌های زیادی را به خود جلب کرده است. باروری یا توانایی داشتن فرزند، موفقیت در تولیدمثل و آغاز تولدی دوباره برای زوجین و نقطه مقابل آن یعنی ناباروری، با ایجاد اختلال در تولیدمثل، همواره به‌عنوان پدیده‌ای گاه قابل‌درمان و گاه غیر قابل‌درمان، پیامدهای متعددی را ناخواسته در مقابل زوجین قرار خواهد داد. در سال‌های اخیر عواملی نظیر تغییر نقش زنان در فعالیت‌های اجتماعی و تمایل به ادامه تحصیل و اشتغال باعث تأخیر در سن ازدواج شده که این عوامل منجر به افزایش سن زنان در زمان تصمیم‌گیری برای فرزند آوری و مشکلات در پی آن شده است (۲).

برآورد شده است که ۹ درصد از زوج‌ها در سراسر جهان برخی از انواع ناباروری را تجربه کرده‌اند و ۵۶ درصد از این زوج‌ها مراقبت پزشکی برای ناباروری را جستجو می‌کنند (۳). در سال‌های اخیر، پیشرفت‌هایی در فن‌آوری کمک باروری و استفاده از داروهای محرک تخمک‌گذاری برای غلبه بر ناباروری وجود داشته است؛ به‌طوری‌که باعث افزایش دو برابری مصرف

* **نویسنده مسئول: آزیتا فتح نژاد کاظمی**، گروه مامایی، واحد تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران
Email: afnkazemi@gmail.com

داروهای کمک باروری شده است. بااین‌حال، نگرانی‌های مختلف مرتبط با مصرف داروهای محرک تخمک‌گذاری، به‌خصوص با خطر بالقوه ابتلا به سرطان افزایش‌یافته است (۴). استفاده بالینی از داروهای باروری و دیگر روش‌های تولیدمثل برای تعداد زیادی از زنان که به دلایل اقتصادی و اجتماعی حاملگی را به تعویق انداخته‌اند افزایش‌یافته است (۵، ۶). در سال‌های اخیر، علاقه زیادی برای بیان ارتباط میان درمان ناباروری و گسترش سرطان‌ها، خصوصاً سرطان پستان، رحم و تخمدان نشان داده‌شده است (۷-۹). که بر اساس مطالعات، مواجهه با هورمون‌های باروری خطر سرطان‌های حساس به هورمون، به‌ویژه آندومتر، پستان و تخمدان را افزایش می‌دهد (۱۰). کلومیفن سیترات و گنادوتروپین‌ها داروهای مؤثر در تحریک تخمک‌گذاری هستند که به‌طور رایج در درمان ناباروری استفاده می‌شوند (۱۱)؛ و یکی از عوامل اصلی دخیل در بروز سرطان تخمدان در نظر گرفته شده‌اند، بااین‌حال، این نگرانی‌ها در زیر گروه‌هایی از زنان مانند آن‌هایی که با وجود استفاده از القا تخمک‌گذاری همچنان نابارور هستند بیشتر گزارش‌شده است و این افزایش خطر با دوره‌های پیگیری طولانی‌تر و افزایش خطر ابتلا به تومورهای بینابینی تخمدان همراه است (۱۲-۱۴). با وجود استفاده طولانی‌مدت از این داروها، اطلاعات متناقضی از ارتباط بین درمان القای تخمک‌گذاری و بروز سرطان ارائه می‌شود (۱۵، ۱۶). بنابراین با توجه به مسئولیت خطیر جامعه پزشکی کشور در حفظ سلامت و بهداشت زنان ازیک‌طرف و شیوع رو به افزایش سرطان‌ها از سوی دیگر، اهمیت و اولویت چنین بررسی‌هایی را در زمینه تأثیر درمان‌های کمک باروری بر خطر سرطان‌ها به‌خوبی روشن می‌سازد. هدف از مطالعه حاضر، مروری جامع بر مطالعات انجام‌شده در زمینه ناباروری، تحریک تخمک‌گذاری و تأثیر آن‌ها بر خطر سرطان‌ها در زنان است.

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر یک مطالعه مروری است که داده‌های آن از مقالات چاپ‌شده در طول دو دهه گذشته (۱۹۹۵-۲۰۱۴) به دو زبان فارسی و انگلیسی از بانک‌های اطلاعاتی SID، Medlib، Magiran، google scholar، pubmed و Science Direct جمع‌آوری شدند. یک جستجوی جامع با استفاده از کلیدواژه‌های (نازایی، ناباروری، تحریک تخمک‌گذاری، خطر سرطان، سرطان زنان، کلومیفن سیترات، گنادوتروپین جفتی انسان، درمان ناباروری، سرطان رحم، سرطان تخمدان و سرطان پستان) برای مقالات فارسی و (ovarian stimulation, infertility , gynecological , Breast cancer risk,ovarian cancer risk human , gonadotropins,ovarian cancer risk,cancer fertility , clomiphene citrate,chorionic gonadotropin in vitro Fertilizatio, infertility treatment,drugs) برای مقالات انگلیسی انجام شد. با استفاده از قابلیت جستجوی پیشرفته، تمام مقالات با معیارهای ورود به مطالعه شامل وجود کلیدواژه‌ها در عنوان، مقالات چاپ‌شده طی ۲ دهه اخیر (۲۰۱۴-۱۹۹۵) که به زبان فارسی و انگلیسی و دارای متن کامل بودند، انتخاب و پس از بررسی اولیه از بین مقالات مختلف و حذف مقالات تکراری و بی‌ربط و همچنین جستجو بر اساس فهرست منابع کلیه مقالات مشاهده‌ای وارد مطالعه شدند. درمجموع ۸ مقاله فارسی و ۷۱ مقاله انگلیسی (۱ مورد متاآنالیز، ۱۲ مورد مقاله مروری، ۲۹ مورد کوهورت، ۱۳ مطالعه مورد شاهدی و ۲۰ مورد به‌صورت توصیفی تحلیلی (مقطعی) بودند.

ناباروری

ناباروری، یکی از مشکلات عدیده پزشکی در دنیای امروز است؛ به‌گونه‌ای که شیوع آن از سال ۱۹۵۵ تاکنون ۵۰ درصد افزایش‌یافته است و هم‌اکنون ۱۵-۱۰ درصد زوجین از این مشکل رنج می‌برند که میزان آن در کشور ایران ۱۳/۲ درصد است (۲، ۱۷). طبق آمار سازمان بهداشت جهانی حدود ۱۰-۸ درصد از زوج‌ها به‌نوعی مشکل ناباروری را تجربه می‌کنند. این بدان معنی است که ۸۰-۵۰ میلیون نفر در جهان از ناباروری رنج می‌برند که امروزه تکنولوژی کمک باروری و درمان‌های مرتبط بر ناباروری چیره شده‌اند (۱۸). استفاده از درمان کمک باروری در دهه‌های اخیر به‌طور قابل‌ملاحظه افزایش‌یافته است (۱۹، ۲۰). تخمین زده می‌شود که ۱۰ درصد زوجین در کشورهای پیشرفته در جستجوی درمان‌های کمک باروری بر می‌آیند (۲۱). تقریباً ۱ درصد نوزادان به دنیا آمده در ایالت متحده در سال ۲۰۰۴ از طریق روش‌های کمک باروری بوده است (۱۹، ۲۰). در طی ۲ دهه گذشته در مسائل مرتبط با ناباروری، ۳ تغییر عمده رخ‌داده است: ۱- تغییر و تحول در باروری مصنوعی (IVF) و تکنولوژی‌های باروری کمک شده (ART)، ۲- آگاهی بیشتر جمعیت از درمان‌های موجود برای نازایی و ناباروری و ۳- افزایش تعداد زنان بالای ۳۵ سال، که در جستجوی خدمات درمانی کمک باروری هستند (۲۲).

تحریک تخمک‌گذاری و خطر سرطان در زنان

امروزه داروهای محرک تخمک‌گذاری به‌طور گسترده برای تحریک فولیکول‌های تخمدان در درمان ناباروری با علت تخمدانی و یا کمک در چرخه لقاح آزمایشگاهی در سایر علل ناباروری استفاده می‌شوند. کلومیفن سیترات به‌عنوان داروی محرک تخمک‌گذاری، از سال ۱۹۶۰ تاکنون به‌عنوان بهترین درمان اولیه برای اکثر زنان مبتلا به ناباروری با علت عدم تخمک‌گذاری و زوج‌هایی با ناباروری ناشناخته استفاده می‌شود. همچنین، گنادوتروپین یائسگی انسان که امروزه با هورمون نوترکیب محرک فولیکول جایگزین شده است از اوایل ۱۹۶۰ و گنادوتروپین جفتی انسانی از سال ۱۹۳۲ به‌عنوان محرک تخمک‌گذاری مورداستفاده قرار می‌گیرند (۲۰، ۲۳ و ۲۴). این داروها، هورمون‌هایی هستند که منجر به افزایش غلظت استرادیول و پروژسترون شده و به‌نوعی در ایجاد برخی سرطان‌ها در زنان و بیماری‌های قلبی و عروقی که مهم‌ترین بیماری‌های تهدیدکننده سلامت در آن‌ها است، دخیل شده‌اند (۱۱). هرساله بیش از ۱۰ میلیون موارد جدید سرطان شناسایی‌شده و بیش از ۲۰ میلیون نفر در دنیا با تشخیص سرطان زندگی می‌کنند (۲۵). در حال حاضر سرطان عامل بیش از ۱۲ درصد از مرگ‌ها در سراسر جهان و ایران است (۲۶). سرطان‌ها همانند اغلب بیماری‌های غیر واگیر و یا بیماری‌های واگیردار قابل‌پیشگیری یا قابل‌کنترل هستند؛ درصورتی‌که اقدامات مناسب جهت پیشگیری از سرطان از هم‌اکنون شروع شود تا سال ۲۰۲۰ میلادی از ۲ میلیون مرگ ناشی از سرطان جلوگیری می‌شود (۱۰، ۲۷). سرطان به‌عنوان سومین اولویت بهداشتی کشور در نظر گرفته‌شده است و نیاز به مداخله برنامه‌ریزی‌شده‌ای به‌منظور پیشگیری و کنترل، خصوصاً در زنان دارد (۱۰، ۲۷). تنها ۵ تا ۱۰ درصد از سرطان‌ها به علت مشکلات ژنتیکی به وجود می‌آیند (۲۷). محققان نشان داده‌اند که مواجهه با هورمون‌های باروری خطر سرطان‌های حساس به هورمون، به‌ویژه آندومتر، پستان و تخمدان را افزایش می‌دهد (۱۰). بر طبق برخی مطالعات کلومیفن سیترات سرطان رحم را افزایش می‌دهد و

جدول ۱- مطالعات کوهورت در خصوص ارتباط داروهای کمک باروری با خطر سرطان تخمدان

نویسندگان	کشور	تعداد نمونه‌ها	درمان	طول مدت پیگیری	تعداد موارد سرطان	نتایج
بریتون و همکاران (۱۵)۲۰۰۴	ایالات‌متحده	۱۲۱۹۳	کلومیفن HCG	۱۸/۸	۴۵	کلومیفن:RR:۰/۸۲ (CI:۰/۱-۴/۵) گنادوتروپین:RR:۱/۰۹ (CI:۰/۲-۴/۸)
ون و همکاران (۵۰)۱۹۹۹	استرالیا	۲۹۷۰۰	کلومیفن HMG	-	۱۳	درمان شده‌ها:SIR:۰/۸۸ (CI:۰/۱-۴۲/۸۴)
دویل و همکاران (۴۷)۲۰۰۲	انگلستان	۵۵۵۶	کلومیفن، HMG و HCG	۱۹	۶	No Treatment:SIR:۱/۷ (CI:۰/۶-۲/۰) Treatment:SIR:۰/۸ (CI:۰/۲-۲/۲)
سانر و همکاران (۱۳) ۲۰۰۹	سوئد	۲۷۶۸	کلومیفن و گنادوتروپین	۱۴	۴۵	سرطان تخمدان: SIR:۵/۸۹ (CI:۱۳-/۷) ۱/۹۱ گنادوتروپین:SIR:۵/۲۸ (CI:۱/۱۶-۷/۴۷)
دوس سانتو سیلوا و همکاران (۴۳) ۲۰۰۹	انگلستان	۷۳۵۵	کلومیفن	۲۰	۲۰	Treatment:SIR:۱/۱ (CI:۰/۱-۵۷/۳۹) No Treatment:SIR:۰/۷۸ (CI:۰/۱-۳/۵)
کالدرون مارگالیت و همکاران (۲۱) ۲۰۰۹	اسرائیل	۱۵۰۳۰	کلومیفن HMG	۳۰	۴۳	ارتباطی مشاهده نشد
لنر جوا و همکاران (۴۸) ۲۰۱۲	اسرائیل	۲۴۳۱	گنادوتروپین	۳۰	۱۸	SIR:۱/۰ (CI:۰/۱-۵۹/۵۷)
ترابرت و همکاران (۱۴) ۲۰۱۳	ایالت متحده	۹۸۲۵	کلومیفن و گنادوتروپین	۳۰	۸۵	کلومیفن:RR:۱/۳۴ (CI:۰/۲-۸۶/۰۷) گنادوتروپین:RR:۱/۰ (CI:۰/۲-۴۸/۰۸)

خطر آن وابسته به دوز و مدت‌زمان مصرف دارو است. همچنین مطالعات نشان داده‌اند که استفاده از داروهای محرک باروری با افزایش اندکی درخطر سرطان پستان و تومورهای تخمدان پس از دوره‌های نهفته طولانی‌مدت مرتبط می‌باشند (۱۵، ۲۸ و ۲۹).

دو گروه از شواهد نگرانی در مورد اثرات داروهای محرک تخمک‌گذاری به‌عنوان عوامل خطر در ابتلا به سرطان را افزایش می‌دهند. اول این‌که کلومیفن سیترات و گنادوتروپین‌ها شایع‌ترین داروهای استفاده‌شده، برای تحریک تخمک‌گذاری و عاملی دخیل در بروز سرطان‌های پستان و تخمدان هستند. دوم

سرطان تخمدان

بررسی علل مرگ‌ومیر زنان نشان داده است که سرطان‌ها دومین علت مرگ‌ومیر زنان را تشکیل می‌دهند و سرطان تخمدان مهم‌ترین عامل مرگ‌ومیر زنان به علت سرطان‌های دستگاه تناسلی است. بر طبق گزارش انجمن سرطان آمریکا، سالیانه ۲۳۴۰۰ مبتلای جدید به موارد سرطان تخمدان افزوده می‌شود و ۳۹۰۰ مورد از مبتلایان به سرطان تخمدان در سال دچار مرگ‌ومیر می‌شوند (۳۱، ۳۲). از عوامل خطرساز سرطان تخمدان، شروع زودرس قاعدگی، تأخیر در یائسگی، سابقه

جدول ۲- مطالعات مورد شاهدی در خصوص ارتباط داروهای کمک باروری با خطر سرطان تخمدان

نویسندگان	کشور	تعداد نمونه‌ها	درمان	تعداد موارد سرطان	نتایج
آسانته و همکاران (۴۶)۲۰۱۳	آمریکا	۱۹۰۰	کلومیفن و گنادوتروپین	۱۸۲	OR:۰/۶۴(CI:۰/۱-۳۷/۱۱):درمان در مقابل عدم درمان
کورتا وهمکاران (۱۲)۲۰۱۲	آمریکا	۲۷۰۴	کلومیفن و گنادوتروپین	۹۰۲	OR:۰/۹۳(CI:۰/۱-۶۵/۳۵):درمان در مقابل عدم درمان
روزینگ و همکاران (۱۶) ۲۰۰۴	ایالات‌متحده	۲۰۱۵	کلومیفن	۳۷۸	ارتباط دیده نشد
شوشان و همکاران (۴۰) ۱۹۹۶	اسرائیل	۶۰۸	کلومیفن و HMG	۲۰۰	کلومیفن:OR: ۰/۹ (CI:۰/۲-۳/۳) HMG:OR: ۳/۲ (CI:۰/۱۱-۹/۸) درمان در مقابل عدم درمان:OR:۰/۷ (CI:۰/۳-۲/۳)
موسگارد و همکاران (۴۹)۱۹۹۷	دانمارک	۲۴۰۵	کلومیفن و HMG	۶۸۴	کلومیفن:OR: ۰/۷ (CI:۰/۲-۲/۰) HMG:OR:۰/۸ (CI:۰/۳-۲/۷) درمان در مقابل عدم درمان:OR:۰/۸ (CI:۰/۲-۴/۰)
پارازینی و همکاران (۴۴) ۱۹۹۷	ایتالیا	۳۷۲۹	کلومیفن	۹۷۱	≥ ۶ سیکل:OR:۱/۰ (CI:۰/۳-۲/۸) درمان در مقابل عدم درمان:OR:۱/۱ (CI:۰/۳-۴/۳)
نئس و همکاران (۴۱) ۲۰۰۳	ایالات‌متحده	۱۲۹۱۲	کلومیفن و HMG	۱۰۶۰	نولی گراویدا:OR: ۲/۴۲ (CI:۱/۳-۸۶/۱۴) گراویدا:OR:۲/۱۱ (CI:۱/۲-۶۸/۶۵) درمان در مقابل عدم درمان:OR:۱/۶ (CI:۰/۲-۹/۸)
پارازینی و همکاران (۴۵) ۲۰۰۱	ایتالیا	۳۴۴۲	کلومیفن، HCG و HMG	۱۰۳۱	درمان در مقابل عدم درمان:OR:۱/۳ (CI:۰/۲-۷/۵)

این داروها هر دو سطح استروژن (E2) و پروژسترون (P)، هورمون‌هایی که به‌عنوان عوامل مؤثر بر ایجاد سرطان پستان و سایر سرطان‌های زنان شناخته‌شده‌اند را افزایش می‌دهند (۳۰). درنهایت، در زیر به‌تفصیل در مورد ارتباط مصرف داروهای محرک تخمک‌گذاری و سرطان‌های مرتبط شرح داده‌شده است.

نازایی و مصرف داروهای محرک تخمک‌گذاری را می‌توان نام برد (۳۲). همچنین زمینه خانوادگی، بی‌ثباتی ژنتیکی، ایمنی، آنِژیوژِنیک و عوامل هورمونی در پاتوژنز سرطان تخمدان ارتباط دارند (۳۳). دو نظریه برای توضیح چگونگی تأثیر داروهای باروری بر خطر سرطان تخمدان بیان‌شده است. نظریه تخمک‌گذاری

پی‌درپی نشان می‌دهد که تخمک‌گذاری مکرر و بدون وقفه، علت آسیب به اپیتلیوم تخمدان بوده و منجر به ایجاد تغییرات بدخیم می‌شود؛ نظریه گنادوتروپین نشان می‌دهد که مواجهه تخمدان با گنادوتروپین درون‌زا و برون‌زا به‌طور مستقیم سرطان‌زا هستند (۳۴). مطالعات اپیدمیولوژیک، سرطان تخمدان را با نولیپار بودن و ناباروری مرتبط دانسته‌اند. تحریک تخمک‌گذاری به‌طور مکرر برای بازگرداندن تخمک‌گذاری در زنان بدون تخمک‌گذاری با هدف القای رشد فولیکول و آزاد شدن اووسیت بالغ استفاده می‌شود. به‌طورکلی، نگرانی توسط برخی از محققان در مورد خطر بدخیمی تخمدان در مدت یا پس از تحریک تخمدان مطرح‌شده است به‌طوری‌که در برخی مطالعات درمان تحرک کننده تخمک‌گذاری، به‌خصوص استفاده طولانی‌مدت با خطر ابتلا به سرطان تخمدان مرتبط ذکرشده است (۳۵، ۳۶). بااین‌حال، این یافته‌ها بر اساس مطالعات کمی بوده و در مطالعات اخیر کوهورت این ارتباط اثبات نشده است (۱۵، ۳۷-۳۹) و محققان دیگر چنین ارتباطی را پیدا نکرده‌اند (۳۵، ۳۶). ایمنی تحریک تخمک‌گذاری به‌ویژه در اثر روند تأخیر در باروری و افزایش استفاده در فن‌آوری کمک باروری همچنان موجب نگرانی است (۱۵، ۳۷-۳۹). باوجوداین گزارش‌های بالینی متعدد، نگرانی در مورد ارتباط بین مصرف داروهای محرک تخمک‌گذاری و سرطان تخمدان را ابراز کرده و این ارتباط را با اعتبار بیولوژیک توضیح می‌دهند، یعنی "تخمک‌گذاری پی‌درپی" منجر به تغییرات در هورمون‌های درون‌زا در طول سال‌های باروری شده و توجیه قابل قبولی برای افزایش احتمال سرطان در زنان نولیپار و کاهش خطر بیماری در موارد استفاده از روش‌های ضدبارداری است (۱۱). اینکه داروهای محرک تخمک‌گذاری ممکن است تأثیری بر سرطان تخمدان داشته باشد در چند مطالعه کوهورت (۴۰) و مطالعات مورد شاهد (۴۱، ۴۲) نشان داده‌شده است؛ مطالعات نسبت خطر ۴-۳ را در مواقع استفاده از داروهای کمک باروی نشان می‌دهند. در یک مطالعه کوهورت از ۲۵۱۵۲ نفر زن درمان شده برای ناباروری در هلند ۱۷ مورد سرطان تخمدان در طول دوره ۵/۶ ساله پیگیری دیده شد (۱۳). همچنین نتایج اطمینان‌بخش در مورد اثرات داروهای کمک باروری بر خطر ابتلا به سرطان تخمدان نیز در تعدادی از مطالعات مورد- شاهدی نشان داده شد (۴۱)؛ در این مطالعات، پس از تعدیل برای انواع ناباروری، خطر مرتبط با استفاده از داروهای کمک باروری تا حدودی در میان زنان نولی گراویدا (۱/۸) و در میان کسانی که بیش از ۴ ماه با داروهای محرک تخمک‌گذاری مواجهه داشتند بالاتر بود (RRS ۵/۷-۱/۱)، اما این خطرات تفاوت آماری معنی‌دار نداشتند.

سانرو و همکاران در مطالعه خود بروز سرطان تخمدان را در کسانی که کلومیفن سیترات و گنادوتروپین استفاده کرده‌اند را ارزیابی کردند و نتایج آن‌ها بیانگر این است که افرادی که به علت مشکلات عدم تخمک‌گذاری با گنادوتروپین درمان شده بودند خطر سرطان تخمدان بالا می‌رود (۱۳). در مطالعه مورد شاهدی روزینگ و همکاران هیچ ارتباطی در خصوص خطر سرطان تخمدان با سابقه ناباروری، علت ناباروری و یا استفاده از داروهای القای تخمک‌گذاری یافت نشد (۱۶). مطالعه اخیر تاربرت و همکاران که به بررسی ارتباط بین القا تخمک‌گذاری و خطر سرطان تخمدان انجام شده بود، افزایش خطر سرطان بعد از مصرف کلومیفن یا گنادوتروپین‌ها دیده نشد (۱۴). همچنین در مطالعه دوس سانتو سیلوا و همکاران، ۲۱ مورد سرطان تخمدان در بین زنانی که از درمان ناباروری استفاده کرده بودند گزارش شد اما نتایج مطالعه آن‌ها ارتباط معنی‌داری بین سرطان‌های زنان و مصرف داروهای کمک باروری نداشت (۴۳). جداول ۱ و ۲ تعدادی مطالعه مورد شاهدی و کوهورت را نشان می‌دهد که تعدادی از این مطالعات با افزایش خطر سرطان در موارد استفاده از داروهای کمک باروری همراه بوده است (۱۳، ۱۴، ۴۱، ۴۵-۴۳)؛ تعدادی دیگر ارتباط معنی‌داری با خطر سرطان پیدا نکردند (۱۱، ۱۲، ۱۶، ۲۱، ۴۰، ۴۶-۵۰). بر اساس شواهد و مطالعات بیان‌شده، هیچ ارتباط قطعی بین استفاده از داروهای باروری و سرطان تخمدان وجود ندارد، اگرچه بیشتر مطالعات دارای محدودیت‌هایی از قبیل تعداد کم نمونه و یا دوره پیگیری کوتاهی هستند، مطالعات بیشتری با طراحی مناسب باید برای نظارت بر اثرات طولانی‌مدت انجام گردد.

سرطان پستان

میزان بروز سرطان پستان در دنیا حدود ۱۳۸۴۱۵۵ مورد در سال است و بررسی آمار مؤید افزایش این بیماری در دنیا است به‌طوری‌که افزایش بیست‌وشش درصدی تا سال ۲۰۲۰ در میزان کنونی سرطان پستان مخصوصا در کشورهای در حال توسعه ذکرشده است (۵۱). در ایران نیز مانند بسیاری از کشورهای درحال‌توسعه سرطان پستان شایع‌ترین سرطان بوده و ازنظر شیوع دومین فراوانی را بعد از سرطان سیستم خون‌ساز و لنفاوی بدن به خود اختصاص داده است (۴۷).

جدول ۳- مطالعات کوهورت در خصوص ارتباط داروهای کمک باروری با خطر سرطان پستان

نویسندگان	کشور	تعداد نمونه‌ها	درمان	طول مدت پیگیری	تعداد موارد سرطان	نتایج
برینتون و همکاران (۶۹) ۲۰۱۴	ایالات‌متحده	۱۲۱۹۳	کلومیفن و گنادوتروپین	۳۰	۷۴۹	HR:۱/۰۵ :مصرف کلومیفن در مقابل عدم مصرف (CI:۰/۱-۹۰/۲۲) گنادوتروپین: HR:۱/۹۵ (CI:۱/۳-۰۴/۶۰)
لرنر گوا و همکاران (۶۵) ۲۰۰۶	اسرائیل	۳۰۷۶	۳۰۷۶ نفر با کلومیفن	۲۰/۹	۱۳۱	کلومیفن:SIR:۱/۴ (CI:۱/۱-۰۵/۸۳) HMG:SIR:۰/۶۶ (CI:۰/۱-۲۱/۵۴) کلومیفن,HMG:SIR:۱/۰۶ (CI:۰/۱-۵۹/۷۵)
روزینگ و همکاران (۶۷) ۱۹۹۶	ایالات‌متحده	۳۸۳۷	۱۰۲ نفر با کلومیفن	۱۱/۳	۲۷	کلومیفن:SIR:۰/۵ (CI:۰/۱-۲/۲) HCG:SIR:۰/۵ (CI:۰/۱-۲/۸)
جنسن[1] و همکاران (۵۹) ۲۰۰۷	دانمارک	۵۴۳۶۲	۷۳۹ نفر با کلومیفن	۸/۸	۳۳۱	ارتباطی برای مصرف کلومیفن و هورمون‌های گنادوتروپین دیده نشد
پوتاشنیک و همکاران (۶۱) ۱۹۹۹	اسرائیل	۱۱۹۷	۷۸ نفر با کلومیفن و یا HMG	۱۸	۲۰	القا تخمک‌گذاری:SIR:۱/۶۵ (CI:۰/۲-۹۴/۶)
برینتون و همکاران (۲۹) ۲۰۰۴	ایالات‌متحده	۱۲۱۹۳	۳۲۸۰ نفر با کلومیفن ۸۶۷ نفر با HCG	۱۸	۲۰	کلومیفن:SIR:۱/۲۹ (CI:۱/۱-۱/۵) گنادوتروپین:SIR:۱/۴ (CI:۰/۲-۹/۰)
دویل و همکاران (۴۷) ۲۰۰۲	انگلستان	۵۵۵۶	افراد تحت درمان با کلومیفن، HCG و HMG بودند	۱۹	۵۵	No Treatment:SIR:۱/۲ (CI:۰/۲-۶/۰) Treatment:SIR:۱/۲ (CI:۰/۱-۸/۶)
ون و همکاران (۵۰) ۱۹۹۹	استرالیا	۲۹۶۶۶	۲۰۶۵۶ دارو مصرف ۹۰۴۴ عدم مصرف	-	۱۴۳	No IVF:SIR:۰/۹ (CI:۰/۱-۷/۲) IVF:SIR:۰/۷ (CI:۰/۱-۲/۱)

سرطان پستان ۲۴/۴ درصد از کل بدخیمی‌ها را در ایران به خود اختصاص داده است و بر اساس گزارش وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، سرطان پستان شایع‌ترین بدخیمی در بین زنان است و میزان بروز آن ۳۶/۶ مورد در هزار نفر زن است (۵۲). بنابراین یک مسئله بسیار مهم بهداشتی، درمانی زنان محسوب می‌گردد (۵۳).

عوامل خطر متعددی برای سرطان پستان وجود دارند که برخی از آن‌ها به اثبات رسیده اما در مورد برخی از آن‌ها هنوز نتایج ضدونقیضی گزارش می‌شود. عوامل خطر مرتبط با سرطان پستان شامل قاعدگی زودرس، سابقه ناباروری، سن بالا در هنگام اولین زایمان، یائسگی دیررس، نولیپار بودن، رژیم غذایی و فعالیت جسمانی و فاکتورهای هورمونی درون زا (سطح بالای استروژن آزاد نسبت به استروژن متصل به پروتئین‌های سرم) یا برون‌زا (استفاده طولانی‌مدت از قرص‌های جلوگیری از بارداری یا هورمون درمانی جایگزینی در زنان یائسه) و جایگزینی عوامل هورمونی می‌باشند؛ وجود ارتباط عوامل هورمونی با سرطان پستان این فرضیه را که داروهای محرک باروری ممکن است بر خطر سرطان پستان تأثیر گذارد ایجاد نموده است (۳، ۵۴-۵۷).

جدول ۴- مطالعات مورد شاهد در خصوص ارتباط داروهای باروری با خطر سرطان پستان

نویسندگان	کشور	تعداد نمونه‌ها	تعداد افراد در معرض درمان	تعداد موارد سرطان	نتایج
براگا و همکاران (۶۴) ۱۹۹۶	ایالات‌متحده	۵۱۵۷	۲۵۶۹ نفر مورد ۲۵۸۸ نفر شاهد	۲۵۶۹	OR:۱/۱ (CI:۰/۱-۸/۵):درمان در مقابل عدم درمان
وئیس و همکاران (۶۸) ۱۹۹۸	ایالات‌متحده	۲۳۷۲	۲۱۷۳ نفر مورد ۱۹۹ نفر شاهد	۲۱۷۳	OR:(CI:۰/۱-۹/۰):کلومیفن در مقابل دیگر درمان
ریسی و همکاران (۶۶) ۱۹۹۹	ایتالیا	۶۳۳۱	۳۴۱۵ نفر مورد ۲۹۱۶ نفر شاهد	۳۴۱۵	OR:۰/۶ (CI:۰/۲-۲/۳):نولی پارا OR:۲/۲ (CI:۰/۶-۷/۶):زنان پاروس OR:۱/۲ (CI:۰/۲-۵/۶):درمان در مقابل عدم درمان
بورکمن و همکاران (۶۳) ۲۰۰۳	ایالات‌متحده	۹۲۵۷	۴۵۷۵ نفر مورد ۴۶۸۲ نفر شاهد	۴۵۷۵	≥ ۶ سیکل کلومیفن:OR:۱/۷ (CI:۰/۳-۹/۰) ≥ HMG سیکل۶:OR:۲/۷ (CI:۱/۶-۰/۹) OR:۰/۹ (CI:۰/۱-۸/۲):عدم درمان

اپیدمیولوژی سرطان پستان به‌طور گسترده توسط تحقیقات بسیار، از نقش هورمون اگزوژن حمایت می‌کنند و نگرانی‌هایی در مورد اثرات داروهای محرک تخمک‌گذاری بر ابتلا به سرطان پستان ایجادشده است علاوه بر این بر اساس گزارش‌هایی در استفاده‌کنندگان این داروها، سرطان پستان مشاهده‌شده است (۱۱) به‌طوری‌که کلومیفن سیترات و گونادوتروپین به‌عنوان داروهای کمک باروری تغییراتی را در سطوح هورمون‌های جنسی درونی با اثراتی متفاوت در پستان ایجاد می‌کنند، بااین‌حال، نه‌تنها درمان بلکه علل ناباروری با تغییرات هورمونی استعداد ابتلا به سرطان پستان را افزایش می‌دهند (۵۴، ۵۸). در مطالعات اخیر در زنان نولی پاری که از گنادوتروپین‌ها و کلومیفن سیترات استفاده کرده‌اند افزایش خطر ابتلا به سرطان پستان گزارش‌شده است (۲۹، ۵۹). مطالعه برینتون و همکاران ارتباط معنی‌داری بین مصرف کلومیفن و گنادوتروپین‌ها با خطر سرطان پستان مشاهده کردند (۲۹). در مطالعه پاتاشنیک و همکاران و اورگئازو همکاران نیز افزایش خطر نسبی سرطان پستان را نشان دادند (۶۰، ۶۱). مطالعه پاپو و همکاران نیز افزایش خطر نسبی سرطان پستان را با افزایش تعداد دوره درمان نشان دادند (۶۲) اما در یک مطالعه مورد- شاهدی که عوامل مخدوش گر را نیز کنترل کرده بودند، ارتباطی بین خطر سرطان با مصرف کلومیفن یافت نشد اما در افرادی که حداقل ۶ ماه یا بیشتر یا حداقل ۶ سیکل گنادوتروپین استفاده کرده بودند، خطر افزایش‌یافته بود (۶۳). جداول شماره ۳ و ۴ بیانگر مطالعات شاهدی و کوهورت است که تعدادی از آن‌ها نشان‌دهنده افزایش خطر سرطان در استفاده از داروهای کمک باروری (۲۹، ۶۱، ۶۳-۶۶) و تعدادی دیگر با کاهش خطر سرطان بوده (۵۰، ۶۷ و ۶۸) و تعدادی نیز هیچ‌گونه ارتباطی پیدا نکردند (۴۷، ۵۹). نتایج متناقض ناشی از محدودیت‌هایی مانند موارد کم سرطان، اطلاعات مبهم در الگوهای مصرف داروها و یا ناتوانی در کنترل دیگر مخدوش گرها ازجمله عوامل خطر باروری داشته‌اند. با توجه به این‌که سرطان پستان به‌عنوان سرطانی با علت هورمونی شناخته‌شده است ارزیابی‌های بیشتری به‌منظور تأثیر داروهای القا تخمک‌گذاری بر خطر سرطان باید صورت گیرد. مطالعات انجام‌شده قبلی هم کاهش و هم افزایش خطر را بیان کرده‌اند به همین علت لازم است مطالعاتی دیگر که عوامل خطر باروری مانند تأخیر در باروری را ارزیابی می‌کنند طراحی گردد.

سرطان رحم

سرطان آندومتر شایع‌ترین بدخیمی دستگاه تناسلی زنان و چهارمین سرطان شایع پس از سرطان‌های پستان، ریه و روده و هشتمین علت اصلی مرگ ناشی از بدخیمی در زنان است (۷۰) .فاکتورهای خطر سرطان رحم و هیپرپلازی آندومتر شامل دیابت، چاقی، افزایش فشارخون، الیگومنوره، درمان با تاموکسیفن، عدم تحرک، عدم ورزش، عادت‌های غذایی خاص، هورمون درمانی، نولی پاریتی و مصرف قرص‌های ضدبارداری ذکر می‌شود (۷۱-۷۴). درمان جایگزینی با استروژن بدون پروژسترون و تاموکسیفن خطر ابتلا به سرطان آندومتر را افزایش

می‌دهد. عوامل محرک تخمک‌گذاری ازجمله کلومیفن سیترات باعث افزایش سطح سرمی استرادیول در طی فاز فولیکولر سیکل قاعدگی در زمان القای تخمک‌گذاری شده درنتیجه امکان خطر ابتلا به سرطان رحم را افزایش دهد (۲۸). اگرچه مطالعاتی کمی به ارتباط بین سرطان اندمتر و داروهای کمک باروری پرداخته‌اند، مطالعه‌ای در اسرائیل گزارش کرده است افرادی که از عوامل محرک تخمک‌گذاری استفاده کرده بودند، خطر سرطان رحم به‌طور معنی‌داری دو برابر افزایش‌یافته است (۷۵). شواهدی وجود دارد که سرطان رحم ممکن است با تحریک تخمک‌گذاری مرتبط باشد و این خطر با افزایش تجمعی دوز کلومیفن و تعداد سیکل‌های درمان افزایش می‌یابد؛ به‌طوری‌که چندین مطالعه افزایش خطر را در زنان در معرض دوز بالا و دوره‌های پیگیری طولانی گزارش کردند (۲۱، ۲۸ و ۷۵). در چند مطالعه کوهورت چندمرکزی در ایالات‌متحده، افزایش خطر بروز سرطان رحم در زنان با مواجهه با دوز بالای دارو یا دوره طولانی پیگیری بیان شد و به این نتیجه رسیدند که کلومیفن خطر ابتلا به سرطان رحم را افزایش می‌دهد و دوزهای بالاتر منجر به ریسک بالاتری می‌شود اما پیگیری بلندمدت گروه‌های نابارور تحت درمان دارویی برای روشن شدن ارتباط بین استفاده از کلومیفن و سرطان رحم لازم است (۲۸). مطالعه کالدرون مارگالیت، ارتباط بین درمان القا تخمک‌گذاری و خطر ابتلا به سرطان، به‌خصوص سرطان رحم را نشان داد آن‌ها بیان کردند که اطلاعات ما در مورد دوز و مدت‌زمان درمان‌های مختلف و ارتباط آن‌ها با سرطان، به‌خصوص در مورد کلومیفن و سرطان رحم ناکافی است (۲۱). برینتون و همکاران در مطالعه کوهورت خود به این نتیجه رسیدند که خطر ابتلا به سرطان آندومتر در زنان مصرف‌کننده کلومیفن نسبت به زنان مصرف‌کننده گونادوتروپین بالاتر است و این خطر در زنانی که در سن کمتر از ۳۰ سالگی از کلومیفن استفاده کرده‌اند بالاتر است (۷۶). مطالعات قبلی افزایش خطر سرطان اندومتر را در ارتباط با داروهای کمک باروری مانند کلومیفن با نسبت شیمیایی مشابه با تاموکسیفن که باعث افزایش خطر سرطان آندومتر می‌شود را نشان دادند (۳۰، ۷۷). بیشتر مطالعات کوهورت ارتباطی را مشاهده نکردند اما مطالعاتی که دوره پیگیری کمتر از ۱۰ سال داشتند مواردی از سرطان رحم را گزارش کردند (۴۷، ۵۰، ۶۱، ۷۸ و ۷۹). با توجه به نتایج متناقض مطالعات مختلف در زمینه اثرات داروهای القا تخمک‌گذاری و خطر سرطان رحم نیاز به طراحی و انجام مطالعات بزرگ‌تری با دوره‌های بالاتر پیگیری و کنترل تمامی فاکتورهای مخدوش گر است.

بحث و نتایج

بدیهی است که سلامت جامعه درگرو سلامت زنان است. انجام وظایف مربوط به زنان در کانون خانواده و جامعه زمانی میسر می‌شود که زنان از صحت و سلامت جسمی و روحی کافی برخوردار باشند، بنابراین زنان می‌توانند با شناخت عوامل خطر پیرامون خود و دوری از آن‌ها یا به حداقل رساندن آن‌ها سال‌های امید به زندگی را در خود افزایش داده و با دیدی بازتر به محیط پیرامون خود بنگرند.

در سال‌های اخیر، توجه زیادی به ارتباط احتمالی بین استفاده از داروهای کمک باروری و ابتلا به تومورهای بدخیم تخمدان، پستان، اندومتر متمرکزشده است. از آنجایی‌که عوامل هورمونی و تولیدمثلی در اتیولوژی سرطان‌های دستگاه تناسلی زنان شناخته‌شده است اثر تحریک‌کننده داروهای کمک باروری بر خطر این سرطان‌ها ازلحاظ نظری امکان‌پذیر است اما مکانیسم دقیق پاتوژنز سرطان مرتبط با هورمون‌ها، نامشخص باقی‌مانده است، درنتیجه پیش‌بینی این‌که تا چه حد داروهای کمک باروری ممکن است خطر سرطان‌های مختلف را تحت تأثیر قرار دهند دشوار است.

تعدادی از مطالعات سعی کرده‌اند که اثرات طولانی‌مدت القا تخمک‌گذاری درخطر ابتلا به سرطان را نشان دهند اما بسیاری از آن‌ها کاستی‌هایی داشته‌اند که می‌توان به مواردی مانند ۱. تعداد کم افراد موردمطالعه، ۲. کوتاه بودن دوره‌های پیگیری، ۳. اطلاعات مبهم در مواجهه با دارو، ۴. مشکل یا غیرممکن بودن ارزیابی نوع داروی استفاده‌شده یا دوز استفاده‌شده در هر سیکل درمان، ۵. ناهمگونی جمعیت بیماران بررسی‌شده در ارتباط با نوع داروهای استفاده‌شده، ۶. فقدان اطلاعات در مورداستفاده از داروهای حمایتی پروژسترونی و سطوح استروژن در طول تحریک که ممکن است بر خطر کلی سرطان تأثیر بگذارد، ۷. فقدان اطلاعات در زمینه پیامد درمان یا توانایی به پایان رساندن یک حاملگی ترم که عامل محافظ در برابر سرطان شناخته می‌شود، ۸. فقدان اطلاعات در خصوص سن بیماران در زمان دریافت کردن داروهای باروری، ۹. نبود اطلاعات گزارش‌شده در زمینه دریافت کنتراسپشن‌ها، ۱۰. عدم تمرکز بر دلایل اساسی برای درمان‌های کمک باروری و ۱۱. سابقه خانوادگی افراد که در نظر

گرفتن آن میزان خطر را مشخص می‌کند، اشاره نمود. به نظر می‌رسد که تا به امروز هیچ شواهد قوی برای حمایت از روابط بین سرطان‌های زنان و داروهای مورداستفاده در درمان ناباروری وجود ندارد و در بیشتر مطالعات ناباروری به‌خودی‌خود به‌عنوان یک عامل خطر مستقل در بروز سرطان‌های ژنیکولوژی در زنان محسوب گریده است. به‌طور خلاصه، متون موجود در خصوص خطر ابتلا به سرطان در ارتباط با درمان ناباروری اطمینان‌بخش بوده اما قطعی نیستند. به همین منظور نیاز به طراحی و اجرای پروتکل‌های پیگیری تشخیص زودهنگام سرطان که شامل یک تاریخچه پزشکی و معاینات فیزیکی دقیق برای آن دسته از بیماران است ضروری به نظر می‌رسد.

همچنین با توجه به بار سنگین اقتصادی و اجتماعی سرطان‌ها و الزام توجه نظام سلامت به مشکلات سلامتی جامعه، این بیماری‌ها در مرکز توجهات بانوان، مردم، سیاستگزاران و دولتمردان در کلیه کشورها و سازمان‌های بین‌المللی در سطح جهانی قرار دارد و همین امر اهمیت آن را هم بیشتر می‌کند. علیرغم اهمیت روزافزون سرطان‌ها در اکثر جوامع، متأسفانه اطلاعات علمی و اپیدمیولوژیکی جهت استفاده در برنامه‌ریزی کنترل سرطان‌ها در کشورهای درحال‌توسعه کمتر است. بررسی وضعیت عوامل خطر شناخته‌شده و مؤثر در بروز این سرطان‌ها در بین بانوان کشور بخش مهمی از بررسی وضعیت نظام مراقبت سرطان بشمار می‌رود که در مراحل مختلف برنامه کنترل سرطان کاربرد گسترده و وسیعی دارد و به‌نوعی تعیین‌کننده رویکرد برنامه‌ها نیز هست. بنابراین با توجه به مسئولیت خطیر جامعه پزشکی کشور در حفظ و سلامت زنان ازیک‌طرف و شیوع رو به افزایش سرطان‌ها از سوی دیگر، اهمیت و اولویت چنین بررسی‌هایی را در زمینه تأثیر درمان‌های کمک باروری بر خطر سرطان‌ها به خوبی روشن می‌سازد و جهت پیشگیری از این دسته سرطان‌ها و جلوگیری از عواقب آن در خانواده و جامعه لازم است عوامل خطرزای سرطان پستان، تخمدان و رحم را شناخته تا بتوان با ارائه راهکارهایی از بروز آن در جامعه جلوگیری کرد.

از محدودیت‌های پژوهش حاضر می‌توان به نداشتن اطلاعات و مقالات در این زمینه در کشور برای مقایسه با نتایج مطالعات سایر کشورها نام برد زیرا اکثریت این مطالعات در کشورهای غربی و اروپایی صورت گرفته که ازلحاظ ساختار جغرافیایی، اقتصادی و اجتماعی تفاوت‌های زیادی با کشور ما دارند. پیشنهاد می‌شود که با توجه به شیوع بالای ناباروری در کشور و استفاده زیاد از روش‌های کمک باروری با توجه به ویژگی‌های زنان ایرانی مطالعاتی در خصوص ارتباط داروهای باروری و سرطان‌ها انجام گردد تا بتوان گامی در جهت حفظ و ارتقای سلامت زنان برداشته شود. بر اساس بررسی انجام‌شده، انجام مطالعات آینده‌نگر با دوره پیگیری بیش از ۱۰ سال و در نظر گرفتن و کنترل تمامی فاکتورهای تأثیرگذار بر خطر سرطان‌ها پیشنهاد می‌شود.

نتیجه‌گیری

بر اساس مطالعات اپیدمیولوژیک، ارتباطی بین استفاده از داروهای کمک باروری و افزایش خطر سرطان در زنان مشاهده‌شده است اما هیچ‌گونه ارتباط علت و معلولی بین درمان‌های کمک باروری با داروهای محرک تخمک‌گذاری و سرطان‌ها به اثبات نرسیده است، برای بررسی این موضوع قطعاً انجام مطالعات کوهورت آینده‌نگر، مطالعاتی با جمعیت بزرگ‌تر و با تعدیل بهتر عوامل مخدوش‌کننده، مانند تعداد زایمان، علت ناباروری، سابقه مصرف روش‌های پیشگیری از بارداری و در نظر گرفتن سن شروع قاعدگی در بیماران نابارور ضرورت دارد. همچنین توصیه می‌شود هنگامی‌که امید موفقیت با درمان درازمدت در بیماران نابارور اندک است، بهتر است ازاین‌گونه درمان خودداری شود.

تعارض منافع

نویسندگان هیچ گونه تعارض منافعی را اعلام نکرده اند.

References

1. Khademi N, Khasi K. An epidemiologic study of the most common cancer among women in Kermanshah Province of Kermanshah University of Medical Sciences during 1388-1389. Journal of Laboratory and diagnostics. 2014;24:32-9.
2 .Dericvand-moghadam A, Delpishe A, Sayeh-miri K. The study of infertility in Iran as a systematic review. IJOGI. 2013;16(81):1-7.
3 .Boivin J, Bunting L, Collins JA, Nygren KG. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. Human reproduction. 2007;22(6):1506-12.
4 .Zreik TG, Mazloom A, Chen Y, Vannucci M, Pinnix CC, Fulton S, et al. Fertility drugs and the risk of breast cancer: a meta-analysis and review. Breast cancer research and treatment. 2010;124(1):13-26.
5 .Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. PLoS Med. 2012;9(12):e1001356.
6 .Tomao F, Russo GL, Spinelli GP, Stati V, Prete AA, Prinzi N, et al. Fertility drugs, reproductive strategies and ovarian cancer risk. Journal of ovarian research. 2014;7(1):1.
7 .Russo GL, Spinelli GP, Tomao S, Rossi B, Frati L, Panici PB, et al. Breast cancer risk after exposure to fertility drugs. Expert review of anticancer therapy. 2013;13(2):149-57 .
8 .Schüler S, Ponnath M, Engel J, Ortmann O. Ovarian epithelial tumors and reproductive factors: a systematic review. Archives of gynecology and obstetrics. 2013;287(6):1187-20.۴
9 .Sergentanis TN, Diamantaras A-A, Perlepe C, Kanavidis P, Skalkidou A, Petridou ET. IVF and breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Human reproduction update. 2014;20(1):106-23.
10 .Althuis MD, Scoccia B, Lamb EJ, Moghissi KS, Westhoff CL, Mabie JE, et al. Melanoma, thyroid, cervical, and colon cancer risk after use of fertility drugs. American journal of obstetrics and gynecology. 2005;193(3):668-74.
11 .Brinton L. Long-term effects of ovulation-stimulating drugs on cancer risk. Reproductive biomedicine online. 2007;15(1):38-44.
12 .Kurta ML, Moysich KB, Weissfeld JL, Youk AO, Bunker CH, Edwards RP, et al. Use of fertility drugs and risk of ovarian cancer: Results from a US-based case–control study. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention. 2012;21(8):1282-92.
13 .Sanner K, Conner P, Bergfeldt K, Dickman P, Sundfeldt K, Bergh T, et al. Ovarian epithelial neoplasia after hormonal infertility treatment: long-term follow-up of a historical cohort in Sweden. Fertility and sterility. 2009;91(4): 1152-1158.
14 .Trabert B, Lamb EJ, Scoccia B, Moghissi KS, Westhoff CL, Niwa S, et al. Ovulation-inducing drugs and ovarian cancer risk: results from an extended follow-up of a large United States infertility cohort. Fertility and sterility. 2013;100(6): 1660-1666
15 .Brinton LA, Lamb EJ, Moghissi KS, Scoccia B, Althuis MD, Mabie JE, et al. Ovarian cancer risk after the use of ovulation-stimulating drugs. Obstetrics & Gynecology. 2004;103(6):1194-203.
16 .Rossing MA, Tang M-TC, Flagg EW, Weiss LK, Wicklund KG. A case-control study of ovarian cancer in relation to infertility and the use of ovulation-inducing drugs. American journal of epidemiology. 2004;160(11):1070-8.
17 .Oliva A, Spira A, Multigner L. Contribution of environmental factors to the risk of male infertility. Human Reproduction. 2001;16(8):1768-76.
18 .Dill S. Consumer perspectives; Section 4: Social and psychological issues in infertility and ART. In: Vayena E, Rowep PJ, Griffin D, editors. Current Practices and Controversies in Assisted Reproduction. Geneva: World Health Organization; 2002 :255–262.
19 .Henne MB, Bundorf MK. Insurance mandates and trends in infertility treatments. Fertility and sterility. 2008;89(1):66-73.
20 .Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility. Fertility and sterility. 2004;81(5):1441-6.
21 .Calderon-Margalit R, Friedlander Y, Yanetz R, Kleinhaus K, Perrin M, Manor O, et al. Cancer risk after exposure to treatments for ovulation induction. American journal of epidemiology. 2009;169(3):365-75.
22 .Nojomi M, Ashrafi M, Koohpayehzadeh J. Study of couples infertility in the west of Tehran, in the year of 2000;8(27):633-639.
23 .Lunenfeld B. Historical perspectives in gonadotrophin therapy. Human reproduction update. 2004;10(6):453-67.
24 .Zreik TG, Ayoub CM, Hannoun A, Karam CJ, Munkarah AR. Fertility drugs and risk of ovarian cancer: dispelling the myth. Current Opinion in Obstetrics and Gynecology. 2008;20(3):313-9.
25 .Petersen PE. Oral cancer prevention and control–The approach of the World Health Organization. Oral oncology. 2009;45(4):454-60.
26 .Raesi P, Nasiri-pour A, Azimi R. Cancer registry of hospitals in Islamic Republic of Iran and comparison with USA. Journal of Yazd Shahid Sadoghi University of medical science. 2006;14(1):23-32.
27 .Chin T-M, Tan S-H, Lim S-E, Iau P, Yong W-P, Wong S-W, et al. Acceptance ,motivators, and barriers in attending breast cancer genetic counseling in Asians. Cancer detection and prevention. 2005;29(5):412-8.

28 .Althuis MD, Moghissi KS, Westhoff CL, Scoccia B, Lamb EJ, Lubin JH, et al. Uterine cancer after use of clomiphene citrate to induce ovulation. American Journal of Epidemiology. 2005;161(7):607-15.
29 .Brinton LA, Scoccia B, Moghissi KS, Westhoff CL, Althuis MD, Mabie JE, et al. Breast cancer risk associated with ovulation-stimulating drugs. Human reproduction. 2004;19(9): 2005-2013
30 .Sovino H, Sir-Petermann T, Devoto L. Clomiphene citrate and ovulation induction. Reproductive biomedicine online. 2002;4(3):303-10.
31 .Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2002. CA: a cancer journal for clinicians. 2002;52(1): 23-47
32 .Yosefi Z, Hosieni F. Risk factors and prognostic factors in ovarian cancer. Journal of Medical Council of Islamic Republic of Iran. 2006;24(3):279-88.
33 .Vlahos NF, Economopoulos KP, Creatsas G. Fertility drugs and ovarian cancer risk :a critical review of the literature. Annals of the New York Academy of Sciences. 2010;1205(1):214-9.
34 .Jensen A, Sharif H, Frederiksen K, Kjær SK. Use of fertility drugs and risk of ovarian cancer: Danish Population Based Cohort Study. Bmj. 2009;338.
35 .Mahdavi A, Pejovic T, Nezhat F. Induction of ovulation and ovarian cancer: a critical review of the literature. Fertility and sterility. 2006;85(4):819-26.
36 .Venn A, Healy D, McLachlan R. Cancer risks associated with the diagnosis of infertility. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. 2003;17(2):343-67.
37 .Hamilton BE, Ventura SJ. Fertility and abortion rates in the United States, 1960–2002. International journal of andrology. 2006;29(1):34-45.
38 .Klip H, Burger CW, Kenemans P ,van Leeuwen FE. Cancer risk associated with subfertility and ovulation induction: a review. Cancer Causes & Control. 2000;11(4):319-44.
39 .Terry KL, Willett WC, Rich-Edwards JW, Michels KB. A prospective study of infertility due to ovulatory disorders, ovulation induction, and incidence of breast cancer. Archives of internal medicine. 2006;166(22):2484-9.
40 .Shushan A, Paltiel O, Iscovich J, Elchalal U, Peretz T, Schenker J. Human menopausal gonadotropin and the risk of epithelial ovarian cancer. Fertility and sterility. 1996;65(1):13-8 .
41 .Ness RB, Cramer DW, Goodman MT, Kjaer SK, Mallin K, Mosgaard BJ, et al. Infertility, fertility drugs, and ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. American journal of epidemiology. 2002;155(3): 217-224
42 .Parazzini F, Negri E, La Vecchia C, Moroni S, Polatti A, Chiaffarino F, et al. Treatment for fertility and risk of ovarian tumors of borderline malignancy. Gynecologic oncology. 1998;68(3):226-8.
43 .dos Santos Silva I, Wark P, McCormack V, Mayer D, Overton C, Little V, et al. Ovulation-stimulation drugs and cancer risks: a long-term follow-up of a British cohort. British journal of cancer. 2009;100(11):1824-31.
44 .Parazzini F, Negri E, La Vecchia C, Moroni S, Franceschi S, Crosignani PG. Treatment for infertility and risk of invasive epithelial ovarian cancer. Human reproduction. 1997;12(10):2159-61.
45 .Parazzini F, Pelucchi C, Negri E, Franceschi S, Talamini R, Montella M, et al. Use of fertility drugs and risk of ovarian cancer. Human Reproduction. 2001;16(7):1372-5.
46 .Asante A, Leonard PH, Weaver AL, Goode EL, Jensen JR, Stewart EA, et al. Fertility drug use and the risk of ovarian tumors in infertile women: a case-control study. Fertility and sterility. 2013;99(7):2031-6.
47 .Doyle P, Maconochie N, Beral V, Swerdlow AJ, Tan S. Cancer incidence following treatment for infertility at a clinic in the UK. Human reproduction. 2002;17(8):2209-13.
48 .Liat L-G, Jaron R, Liraz O, Shlomo M, Bruno L. Are infertility treatments a potential risk factor for cancer development? Perspective of 30 years of follow-up. Gynecological Endocrinology. 2012;28(10):809-14.
49 .Mosgaard BJ, Lidegaard O, Kjaer SK, Schou G, Andersen AN. Infertility, fertility drugs, and invasive ovarian cancer: a case-control study .Fertility and sterility. 1997;67(6):1005-12.
50 .Venn A, Watson L, Bruinsma F, Giles G, Healy D. Risk of cancer after use of fertility drugs with in-vitro fertilisation. The Lancet. 1999;354(9190):1586-90 .
51 .Entezar-Mehdi R. General national breast cancer early detection program of the Islamic Republic of Iran (first and second level of prevention). Publishing Iranian Arvich 2011;1:46-70.
52 .Mousavi S, Montazeri A, Mohagheghi M, Jarrahi A, Harirchi I, Najafi M, et al. Breast Cancer in Iran: an epidemiological review. Breast J. 2007;13(4):383-91.
53 .Kashfi F, Nikofar A, Mohamadi R. Reproductive factors predisposing to breast cancer. Journal of Reproduction and Infertility. 2001; 3(1):45-83.
54 .Gauthier E, Paoletti X, Clavel-Chapelon F. Breast cancer risk associated with being treated for infertility: results from the French E3N cohort study. Human reproduction. 2004;19(10):2216-21.
55 .Dolan M, Glasser G. Breast disease benign and malignat. 2nd ed ed: Philadelphia: Lippincott williams and wilkins.2000: 281-308
56 .Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD. Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. JAMA. 2002;288(7):872-81.
57 .Sasco AJ. Epidemiology of breast cancer: an environmental disease? Apmis. 2001;109(S103):S80-S92.
58 .Pourhoseingholi MA, Mehrabi Y, Alavi-Majd H, Yavari P, Safaee A. Association between risk of breast

cancer and fertility factors: a latent variable approach. Asian Pac J Cancer Prev. 2008;9(2):309-12.
59 .Jensen A, Sharif H, Svare EI, Frederiksen K, Kjaer SK. Risk of breast cancer after exposure to fertility drugs: results from a large Danish cohort study. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention. 2007;16(7):1400-7.
60 .Orgéas CC, Sanner K, Hall P, Conner P, Holte J, Nilsson SJ, et al. Breast cancer incidence after hormonal infertility treatment in Sweden: a cohort study. American journal of obstetrics and gynecology. 2009;200(1):72. e1. e7 .
61 .Potashnik G, Lerner-Geva L, Genkin L, Chetrit A, Lunenfeld E, Porath A. Fertility drugs and the risk of breast and ovarian cancers: results of a long-term follow-up study. Fertility and sterility. 1999;71(5):853-9.
62 .Pappo I, Lerner-Geva L, Halevy A, Olmer L, Friedler S, Raziel A, et al. The possible association between IVF and breast cancer incidence. Annals of Surgical Oncology. 2008;15(4):1048-55.
63 .Burkman RT, Tang M-TC, Malone KE, Marchbanks PA, McDonald JA, Folger SG. Infertility drugs and the risk of breast cancer: findings from the National Institute of Child Health and Human Development Women's Contraceptive and Reproductive Experiences Study. Fertility and sterility. 2003;79(4):844-51.
64 .Braga C, Negri E, La Vecchia C, Parazzini F, Dal Maso L, Franceschi S. Fertility treatment and risk of breast cancer. Human reproduction. 1996;11(2):300-3.
65 .Lerner-Geva L, Keinan-Boker L, Blumstein T, Boyko V, Olmar L, Mashiach S, et al. Infertility, ovulation induction treatments and the incidence of breast cancer—a historical prospective cohort of Israeli women. Breast cancer research and treatment. 2006;100(2): 201-212
66 .Ricci E, Parazzini F, Negri E, Marsico S, La Vecchia C. Fertility drugs and the risk of breast cancer. Human Reproduction. 1999;14(6):1653-5.
67 .Rossing MA, Daling JR, Weiss NS, Moore DE, Self SG. Risk of breast cancer in a cohort of infertile women. Gynecologic oncology. 1996;60(1):3-7.
68 .Weiss HA, Troisi R, Rossing MA, Brogan D, Coates RJ, Gammon MD, et al. Fertility problems and breast cancer risk in young women: a case-control study in the United States. Cancer Causes & Control .1998;9(3): 331-339
69 .Brinton LA, Scoccia B, Moghissi KS, Westhoff CL, Niwa S, Ruggieri D, et al. Long-term relationship of ovulation-stimulating drugs to breast cancer risk. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention. 2014;23(4):584-93.
70 .Tinelli A ,Vergara D, Martignago R, Leo G, Malvasi A, Tinelli R. Hormonal carcinogenesis and socio-biological development factors in endometrial cancer: A clinical review. Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica. 2008;87(11):1101-13.
71 .Epplein M, Reed SD, Voigt LF, Newton KM, Holt VL, Weiss NS. Risk of complex and atypical endometrial hyperplasia in relation to anthropometric measures and reproductive history. American journal of epidemiology. 2008;168(6):563-70.
72 .Ivanov S. Early finding of endometrial precancer and cancer in women with combined risk factors. Akusherstvo i ginekologiia. 2005;45(6):45.
73 .Ivanov S, Batashki I. Screening methods for precancer and cancer of the endometrium. Akusherstvo i ginekologiia. 2006;46(9):40-2.
74 .Linkov F, Edwards R, Balk J, Yurkovetsky Z, Stadterman B, Lokshin A, et al. Endometrial hyperplasia, endometrial cancer and prevention: gaps in existing research of modifiable risk factors. European journal of cancer. 2008;44(12):1632-44.
75 .Modan B, Ron E, Lerner-Geva L, Blumstein T, Menczer J, Rabinovici J, et al. Cancer Incidence in a Cohort of Infertile Woman. American Journal of Epidemiology. 1998;147(11):1038-42.
76 .Brinton LA, Westhoff CL, Scoccia B, Lamb EJ, Trabert B, Niwa S, et al. Fertility drugs and endometrial cancer risk: results from an extended follow-up of a large infertility cohort. Human Reproduction. 2013;28(10):2813-21 .
77 .Brinton LA, Richesson D, Leitzmann MF, Gierach GL, Schatzkin A, Mouw T, et al. Menopausal hormone therapy and breast cancer risk in the NIH-AARP Diet and Health Study Cohort. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention. 2008;17(11):3150-60 .
78 .Burger CW, Klip H, van Leeuwen FE. Risk of hormon related cancers after ovarian stimulation for IVF in cohort of 25152 women. International Journal of Gynecological Cancer 2004 Sep 1;14:5.
79 .Venn A, Watson L, Lumley J, Gilles G, King C, Healy D. Breast and ovarian cancer incidence after infertility and in vitro fertilisation. The Lancet. 1995;346(8981): 995-1000.

Review Article

Infertility, Ovulation Induction, and Risk of Cancer in Women: Review Article

Sharifi N[1], Fathnezhad kazemi A[2*], Ghafari novin M[3]

1- Student Research Office, school of nursing & midwifery Shahid beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
2- Department of Midwifery, Tabriz Branch, Islamic Azad University, Tabriz, Iran.
3- Depatment of Reproductive Endocrinology and Embryology, Infertility Fertility Research Centre, Shahid beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Received: 25 Oct 2015 Accepted: 11 Jun 2016

Abstract

Background & Objective: Using fertility treatment has increased markedly in recent decades. However, various concerns associated with the use of fertility drugs, such as increased risk of cancer, has developed. The objective of the present study is to overview studies in the field of infertility, ovulation induction, and its impact on cancer risks in women.

Material & Methods: This study is a review of all articles published during the years 1995 and 2014 through databases SID, magiran, Medlib, pubmed, Scopus, Google Scholar, and Science Direct. Comprehensive search was done with the keywords of infertility, ovulation induction, the risk of cancer, gynecological cancer, clomiphene citrate, human chorionic gonadotropin, uterine cancer, ovarian cancer, and breast cancer for Persian articles and their English equivalents for English articles. After reviewing, a total of 79 articles were included in the study.

Results: Various studies revealed the possibility of an increased risk of uterine, ovarian, and breast cancer and hormonal changes associated with ovulation stimulation. But these results are not conclusive because of small sample size, short follow-up periods, and vague information about the type and the way drug is consumed.

Conclusion: Mainly women's cancer are associated with hormonal issues. Controversy over research results requisite further evaluation in order to investigate the impact of ovulation-inducing drugs on cancer risk which needs a well designed study.

Keywords: Infertility, Ovulation induction, Fertility drugs, Cancer, Women

***Corresponding author: : Azita Fathnezhad Kazemi**, Department of Midwifery,Tabriz Branch, Islamic Azad University,Tabriz, Iran
Email: afnkazemi@gmail.com

Journal of Fasa University of Medical Sciences (2016) 6: 283-295