

Επιδημιολογία - Αιτιολογία του γυναικολογικού καρκίνου

Γ. Παπαξοΐνης, Δ. Πεκτασίδης, Σ. Γκολφινόπουλος

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Αν και ο κύριος ρόλος του κλινικού ιατρού είναι η διάγνωση και η θεραπεία, η γνώση της επιδημιολογίας-αιτιολογίας των κακοηθειών βοηθά στην παροχή συστάσεων πρόληψης του καρκίνου αλλά και στην ανακάλυψη όλων των αιτιολογικών παραγόντων. Στο παρόν κεφάλαιο περιγράφεται η επιδημιολογία των 3 συχνότερων κακοηθειών του γεννητικού συστήματος της γυναίκας.

2. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ

Ο καρκίνος του ενδομητρίου είναι ο πιο συχνός γυναικολογικός καρκίνος και ο τέταρτος πιο συχνά διαγνωσθείς καρκίνος στις γυναίκες στις ΗΠΑ. Η μέση ετήσια επίπτωση σύμφωνα με τη βάση δεδομένων SEER (Surveillance, Epidemiology, and Results), για τα έτη 2000-2004, ήταν 22.7 ανά 100.000 γυναίκες και η θνησιμότητα 2 ανά 100.000 γυναίκες, που αντανακλούν τη σχετικά καλή πρόγνωση αυτού του καρκίνου. Η πενταετής επιβίωση είναι περίπου 84%. Ο καρκίνος ενδομητρίου είναι συχνότερος στην Αμερική και την Ευρώπη και λιγότερο στη νότια και ανατολική Ασία και στο μεγαλύτερο τμήμα της Αφρικής (εκτός από τη Νότιο Αφρική). Η ασθένεια είναι σπάνια πριν από την ηλικία των 45 ετών, αλλά ο κίνδυνος ανέρχεται αισθητά στην ηλικία των 40 και στο μέσο της ηλικίας των 60. Η επίπτωση είναι 2 φορές συχνότερη στη λευκή φυλή συγκριτικά με τις άλλες. Τις τελευταίες δεκαετίες στις Ηνωμένες Πολιτείες παρατηρήθηκε μια δραματική αύξηση στην επίπτωση του καρκίνου του ενδομητρίου που μεγιστοποιήθηκε τη δεκαετία του 70 και αποδόθηκε στη διαδεδομένη χρήση της θεραπείας υποκατάστασης με οιστρογόνα.

Αναπαραγωγικοί παράγοντες

Η ατοκία είναι ένας αναγνωρισμένος παράγοντας κινδύνου για τον καρκίνο του ενδομητρίου. Οι περισσότερες μελέτες καταδεικνύουν διπλάσιο έως τριπλάσιο κίνδυνο για τις άτοκες γυναίκες συγκριτικά με εκείνες με ιστορικό τοκετών. Ο πιθανότερος παράγοντας συσχέτισης φαίνεται να είναι η στειρότητα, αφού μελέτες παρουσιάζουν υψηλότερους κινδύνους για τις παντρεμένες άτοκες γυναίκες απ' ό,τι για τις ανύπαντρες γυναίκες. Διάφορες μελέτες έχουν διαπιστώσει ότι οι στειρές γυναίκες εμφανίζουν τριπλάσιο έως οκταπλάσιο κίνδυνο. Ο πιθανότερος μηχανισμός θεωρούνται η παρουσία ανωορρηκτικών κύκλων (δηλ., η παρατεταμένη έκθεση στα οιστρογόνα χωρίς ικανοποιητική προγεστερόνη), τα υψηλά επίπεδα ανδροστενεδιόνης στον ορό (μέσω μετατροπής της ανδροστενεδιόνης σε οιστρόνη) και η απουσία της μηνιαίας

απόπτωσης του ενδομητρίου, με κίνδυνο υπερπλασίας αυτού. Επιπλέον, η ατοκία έχει συνδεθεί με χαμηλότερα επίπεδα της SHBG (sex hormone binding globulin), οδηγώντας σε αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας των οιστρογόνων.

Μάλιστα, ο κίνδυνος ενδομητρικού καρκίνου μειώνεται με τον αυξανόμενο αριθμό τοκετών. Ωστόσο, η επίδραση της ηλικίας τοκετού στον κίνδυνο καρκίνου του ενδομητρίου δεν έχει ακόμα πλήρως διευκρινισθεί. Επίσης, έχει παρατηρηθεί μείωση του κινδύνου στους χρήστες ενδομητρίων συσκευών. Οι μηχανισμοί είναι μέχρι στιγμής άγνωστοι, αν και πιθανολογείται η προστατευτική επίδραση δομικών ή βιοχημικών αλλαγών στο ενδομήτριο που αλλάζουν την ευαισθησία του, στις ορμόνες. Ένας πρόσθετος τομέας ενδιαφέροντος είναι η επίδραση της έκθεσης σε φάρμακα βελτίωσης της γονιμότητας, λαμβάνοντας υπόψη μια πρόσφατη μελέτη που δείχνει ότι οι χρήστες του clomiphene διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ενδομητρικού καρκίνου. Ένας άλλος παράγοντας κινδύνου είναι πρώιμη ηλικία εμμηναρχής, αν και η συσχέτιση είναι γενικά ασθενής. Το κατά πόσο αυτό οφείλεται σε παρατεταμένη έκθεση σε οιστρογόνα ή σε άλλους παράγοντες που σχετίζονται με την πρώιμη εμμηναρχή είναι άγνωστο. Από την άλλη πλευρά, οι περισσότερες μελέτες έχουν δείξει ότι η καθυστερημένη εμμηνόπαυση συσχετίζεται άμεσα με τον κίνδυνο καρκίνου του ενδομητρίου. Η μεγάλη πλειοψηφία των γυναικών θα εμφανίσει καρκίνο του ενδομητρίου μετά την εμμηνόπαυση. Παρατηρήθηκε διπλάσιος κίνδυνος καρκίνου του ενδομητρίου στις γυναίκες που εμφάνισαν εμμηνόπαυση μετά την ηλικία των 52 ετών σε σύγκριση με εκείνες που εμφάνισαν εμμηνόπαυση πριν την ηλικία των 49 ετών. Και πάλι ως αιτιολογικός μηχανισμός πιθανολογείται η παρατεταμένη έκθεση του ενδομητρίου σε οιστρογόνα σε συνδυασμό με χαμηλή έκθεση σε προγεστερόνη αποδιδόμενα στην ύπαρξη ανωορρηκτικών κύκλων. Όμως, ο τρόπος που αλληλεπιδρούν η έμμηνος ρύση, η ηλικία, και το σωματικό βάρος στον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του ενδομητρίου δεν έχει ακόμα διευκρινισθεί.

Αντισυλληπτικά από του στόματος

Οι μελέτες έχουν δείξει τους σημαντικά υψηλότερους κινδύνους στους χρήστες των διαδοχικών από του στόματος αντισυλληπτικών (δηλ. που περιέχουν μια υψηλή δόση οιστρογόνου και μια μικρή δόση προγεστερόνης) σε σύγκριση με τους χρήστες των χαπιών συνδυασμού οιστρογόνου-προγεστερόνης. Μάλιστα, η χρήση των αντισυλληπτικών συνδυασμού μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο καρκίνου του ενδομητρίου κατά 50% έναντι της μη χρήσης και η μακροπρόθεσμη χρήση μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο περαιτέρω. Επιπλέον, παρατηρήθηκε μέγιστη μείωση του κινδύνου με τα χάπια υψηλής δό-

σης προγεστερόνης, αν και ο πληθυσμός των γυναικών που ωφελείται δεν έχει προσδιορισθεί.

Ορμόνες εμμηνόπαυσης

Στις περισσότερες μελέτες, η χρήση οιστρογόνων υποκατάστασης σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο, ο οποίος γίνεται προφανής μετά τα 2-3 έτη χρήσης και η πιο μακροχρόνια χρήση συνδέεται γενικά με υψηλότερο κίνδυνο. Οι υψηλότεροι σχετικοί κίνδυνοι έχουν παρατηρηθεί μετά από 10 έτη χρήσης (μέχρι 20 φορές), αν και είναι ασαφές εάν ο κίνδυνος αυξάνεται ακόμα και μετά από 15 έτη χρήσης. Αντίθετα, τα δεδομένα είναι ασαφή σχετικά με το αν η διακοπή της χρήσης συνδέεται με γρήγορη μείωση του κινδύνου και διάφορες μελέτες έχουν βρει το σημαντικά υψηλό κίνδυνο να επιμένει για 10 ή περισσότερα έτη μετά από τη διακοπή της χρήσης.

Τα δεδομένα αυτά έχουν οδηγήσει στη χρήση οιστρογόνων σε συνδυασμό με προγεστερόνη στις γυναίκες που δεν είχαν υποβληθεί σε υστερεκτομή. Σε μια μελέτη στο Ηνωμένο Βασίλειο, η χρήση της συνεχούς συνδυασμένης θεραπείας οδήγησε σε μείωση του κινδύνου κατά 29%. Είναι ασαφές εάν η προστασία επιτυγχάνεται όταν η προγεστερόνη χορηγείται διαδοχικά (συνήθως 10-15 ημέρες το μήνα) ή συνεχώς, ενώ όταν η προγεστερόνη δίνεται για λιγότερο από 10 ημέρες παρατηρείται κάποια αύξηση στον κίνδυνο. Οι μελέτες έχουν δείξει ότι η επίδραση της ορμονικής θεραπείας ποικίλει ανάλογα με τα χαρακτηριστικά των χρηστών και είναι ισχυρότερη σε γυναίκες μη διαβητικές, μη υπερτασικές και μη καπνίστριες. Φαίνεται ότι ο μεταβολισμός των οιστρογόνων διαφέρει μεταξύ των γυναικών, ή ότι ο κίνδυνος είναι ήδη αρκετά υψηλός στις γυναίκες που είναι παχύσαρκες, διαβητικές, υπερτασικές ή καπνίστριες και έτσι η έκθεση σε εξωγενή οιστρογόνα έχει μόνο μικρή πρόσθετη επίδραση. Τα περισσότερα στοιχεία προκύπτουν από μελέτες χρηστών χαπιών. Άγνωστη είναι η επίδραση άλλων μορφών χορήγησης (διαδερμική, κρέμες, εγχύσεις, κλπ). Οι όγκοι που συνδέονται με τη χρήση οιστρογόνων γενικά παρουσιάζουν ευνοϊκά χαρακτηριστικά (αρχικό στάδιο κατά τη διάγνωση, χαμηλό βαθμό κακοήθειας και λιγότερο συχνή διήθηση του μυομητρίου).

Οι χρήστες οιστρογόνων τείνουν να είναι νεώτεροι κατά τη διάγνωση και οι όγκοι τους συνοδεύονται συχνότερα από υπερπλασία ή αδеноμύωση.

Ταμοξιφαίνη

Αποτελεί καθιερωμένη γνώση ότι η λήψη ταμοξιφαίνης από ασθενείς με καρκίνο μαστού προδιαθέτει σε καρκίνο του ενδομητρίου. Αυτό οφείλεται στην οιστρογονική δράση της ταμοξιφαίνης στο ενδομήτριο. Υψηλοί κίνδυνοι έχουν παρατηρηθεί πρώτιστα μεταξύ των γυναικών που έχουν μεγάλες συσσωρευτικές δόσεις θεραπείας, συνήθως 15 gr ή μεγαλύτερες. Σύμφωνα με μια πρόσφατη

έρευνα, ο κίνδυνος για τους κακοήθεις μικτούς μυλλεριογούρους όγκους μπορεί να είναι ιδιαίτερα υψηλός. Μια μελέτη έδειξε την κακή πρόγνωση του καρκίνου του ενδομητρίου που αναπτύσσεται σε μακροχρόνιους χρήστες.

Παχυσαρκία

Η παχυσαρκία είναι ένας γνωστός παράγοντας κινδύνου και σε αυτήν αποδίδεται έως και το 25% των περιπτώσεων. Οι πολύ βαριές γυναίκες εμφανίζουν εξαιρετικά υψηλό κίνδυνο. Πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν ότι το αυξημένο σωματικό βάρος κυρίως κατά τη διάρκεια της ενήλικης ζωής είναι ο σημαντικότερος παράγοντας ανάπτυξης καρκίνου του ενδομητρίου. Διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι η κεντρική παχυσαρκία μπορεί να αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου, αν και αυτό δεν επιβεβαιώνεται από όλες τις μελέτες.

Σωματική δραστηριότητα

Οι πρόσφατες έρευνες έχουν εστιάσει στο ρόλο της σωματικής δραστηριότητας ως αιτιολογικού παράγοντα του καρκίνου του ενδομητρίου. Φαίνεται ότι υπάρχει προστατευτική επίδραση της σωματικής δραστηριότητας, ανεξάρτητα από το σωματικό βάρος, αν και τα δεδομένα δεν είναι τόσο πειστικά, όπως στον καρκίνο του μαστού. Από την άλλη πλευρά, ο ρόλος των διαιτητικών παραγόντων παραμένει αμφισβητούμενος. Οι γεωγραφικές διαφορές στην επίπτωση της νόσου (δηλ., υψηλά ποσοστά στις δυτικές και χαμηλά στις ανατολικές κοινωνίες) πιθανότατα οφείλονται σε διατροφικές διαφορές, ειδικά στο υψηλό περιεχόμενο σε ζωικό λίπος στις δυτικές διατροφές.

Διαιτητικό λίπος

Η συσχέτιση της κατανάλωσης λίπους με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του ενδομητρίου παραμένει ασαφής. Διάφορες μελέτες έχουν βρει μια σχέση ιδιαίτερα με τη λήψη ζωικού λίπους που ήταν ανεξάρτητη από άλλους διαιτητικούς παράγοντες. Όμως, μια πρόσφατη μελέτη βρήκε αντίθετα αποτελέσματα, δηλαδή μείωση του κινδύνου σε περιπτώσεις αυξημένης πρόσληψης κορεσμένου ή ζωικού λίπους.

Φρούτα, λαχανικά και ιχνοστοιχεία

Η μεγάλη κατανάλωση φρούτων και λαχανικών έχει συσχετισθεί με μείωση της επίπτωσης του καρκίνου του ενδομητρίου, κάτι που είναι πιθανό να οφείλεται στην υψηλή περιεκτικότητά τους σε βήτα-καροτένη και λουτεΐνη.

Άλλοι διαιτητικοί παράγοντες

Πολλές μελέτες έχουν συσχετίσει τον κίνδυνο καρκίνου

του ενδομητρίου με την πρόσληψη υδατανθράκων και το γλυκαιμικό φορτίο, τα οποία αυξάνουν τα επίπεδα ινσουλίνης και οιστρογόνων, αν και η ανεξαρτησία τους από άλλους παράγοντες κινδύνου, όπως η παχυσαρκία, ο διαβήτης και η σωματική δραστηριότητα, δεν έχει διευκρινιστεί ακόμα. Άλλες μελέτες έχουν διαπιστώσει ότι η κατανάλωση φυτοοιστρογόνων και ωμέγα-3 λιπαρών οξέων μπορεί να είναι προστατευτική, όμως απαιτείται επιβεβαίωση των ευρημάτων.

Κατανάλωση οινοπνεύματος, κάπνισμα

Σε διάφορες μελέτες, η τακτική κατανάλωση οινοπνευματωδών ποτών έχει συνδεθεί με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του ενδομητρίου, κάτι που δεν επιβεβαιώθηκε από άλλες μελέτες. Επίσης, μειωμένος περίπου στο μισό έχει αναφερθεί ότι είναι ο κίνδυνος στους καπνιστές συγκριτικά με τους μη καπνιστές. Το κάπνισμα τσιγάρων έχει συνδεθεί με πρωϊμότερη εμμηνόπαυση και με μειωμένα επίπεδα οιστρογόνων, αλλά γενικά οι βιολογικοί μηχανισμοί που κρύβονται κάτω από αυτή τη συσχέτιση παραμένουν άγνωστοι.

Ιατρικό ιστορικό

Το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του ενδομητρίου, ιδιαίτερα μεταξύ των νεότερων γυναικών, εντούτοις είναι αβέβαιο εάν αυτός ο κίνδυνος είναι ανεξάρτητος από την ύπαρξη παχυσαρκίας. Διάφορες μελέτες έχουν διαπιστώσει υψηλό κίνδυνο και μεταξύ διαβητικών, αλλά πάλι το ζήτημα είναι εάν η συσχέτιση είναι ανεξάρτητη από το σωματικό βάρος. Ορισμένες από αυτές προτείνουν ότι η σχέση παρατηρείται μόνο στις μη παχύσαρκες γυναίκες, ενώ σύμφωνα με άλλες μελέτες, η επίδραση του διαβήτη διαπιστώθηκε μόνο στις παχύσαρκες γυναίκες, κάτι που φαίνεται να οφείλεται σε μεταβολικές ανωμαλίες, όπως η υπερινσουλιναιμία.

Περιβαλλοντικοί και επαγγελματικοί παράγοντες κινδύνου

Λαμβάνοντας υπόψη τη γνωστή επιρροή των ορμονών στην ασθένεια, έχει υπάρξει ιδιαίτερο ενδιαφέρον για χημικές ουσίες με ενδοκρινική δράση, όπως το διχλωρο-διφαινυλο-τριχλωροαιθάνιο (DDT). Όμως, όταν μετρήθηκαν τα επίπεδα του ενεργού μεταβολίτη του, του διχλωρο-διφαινυλο-διχλωροαιθυλενίου (DDE) στο αίμα, δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των γυναικών που εκτέθηκαν στην ουσία και ασθενών με καρκίνο του ενδομητρίου. Οι μελέτες που αξιολογούν τη σχέση έκθεσης στην ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία και της επίπτωσης του καρκίνου του ενδομητρίου είναι αρνητικές. Τα στοιχεία σχετικά με την επαγγελματική έκθεση είναι περιορισμένα.

Ενδογενείς παράγοντες

Το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του ενδομητρίου αποτελεί παράγοντα υψηλού κινδύνου για την ασθένεια, ιδιαίτερα στις νεαρές ηλικίες. Επιπλέον, γυναίκες με οικογενειακό ιστορικό κληρονομικού μη πολυποδιαστικού καρκίνου παχέος εντέρου, ένα κληρονομούμενο σύνδρομο που συνδέεται με μεταλλάξεις στα γονίδια επιδιόρθωσης του DNA, MSH2, MLH1 και MSH6, εμφανίζουν αυξημένη πιθανότητα εκδήλωσης καρκίνου του ενδομητρίου. Διάφορες πρόσφατες μελέτες έχουν εστιάσει στις σχέσεις του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του ενδομητρίου με κοινούς γενετικούς πολυμορφισμούς, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που σχετίζονται με τη βιοσύνθεση ορμονών και το μεταβολισμό και την επισκευή του DNA και το μεταβολισμό του φυλλικού οξέος.

3. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΜΗΤΡΑΣ

Είναι τώρα γνωστό ότι ουσιαστικά όλες οι περιπτώσεις του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας (KTM) και των προκαρκινικών βλαβών μπορούν να αποδοθούν στην επίμονη λοίμωξη από τους καρκινογόνους γενοτύπους των ιών των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV). Από τους πάνω από 100 γενοτύπους HPV, αρκετοί μπορούν να προσβάλουν το επιθήλιο της πρωκτογεννητικής χώρας και περίπου 15-20 (τύποι 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82) μπορούν να προκαλέσουν καρκίνο στην πρωκτογεννητική χώρα. Ο HPV-16 είναι κατά πολύ ο πιο καρκινογόνος και σε αυτόν αποδίδονται οι μισές από τις περιπτώσεις KTM. Εντούτοις, η τραχηλική μόλυνση από τους καρκινογόνους τύπους HPV, ακόμη και από τον HPV-16, είναι εξαιρετικά κοινή έναντι της σχετικά σπάνιας ανάπτυξης του KTM. Κατά συνέπεια, ορισμένοι πρόσθετοι αιτιολογικοί παράγοντες παίζουν ρόλο και ιδιαίτερα η διαφορά στην ανοσολογική απάντηση του ξενιστή. Άλλοι πιθανοί συμπαραγοντες είναι το κάπνισμα, η πολυτεκνία, τα από του στόματος αντιβιοτικά και η συλλοίμωξη από άλλους λοιμώδεις παράγοντες.

Φυσική ιστορία της HPV λοίμωξης

Η επιδημιολογία του KTM γίνεται καλύτερα κατανοητή με τη μελέτη των παραγόντων που επηρεάζουν τη φυσική ιστορία της μόλυνσης HPV, συμπεριλαμβανομένης (α) της έκθεσης στον ιό και της λοίμωξης, (β) της εξέλιξης της λοίμωξης και της εξέλιξης στο προκαρκινικό στάδιο (τραχηλική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία 3 [CIN 3]), και (γ) της ανάπτυξης καρκίνου. Επειδή οι περισσότερες HPV λοιμώξεις δεν είναι μακροσκοπικά ή μικροσκοπικά εμφανείς και επειδή κάθε τύπος HPV είναι μια ξεχωριστή γενετική οντότητα και προκαλεί μια ξεχωριστή σεξουαλικά – μεταδιδόμενη λοίμωξη, οι λοιμώξεις αυτές μελετώνται καλύτερα στο μοριακό επίπεδο. Επίσης, επειδή όλοι οι καρκινογόνοι τύποι μεταβιβάζονται με την

ίδια σεξουαλική οδό, οι ταυτόχρονες λοιμώξεις πολλών τύπων HPV είναι συχνές. Οι τραχηλικές λοιμώξεις HPV εμφανίζονται σε παρόμοια ηλικία με τα υπόλοιπα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα και αποδράμουν συνήθως σε 6 έως 24 μήνες. Η άνοση απάντηση στον HPV είναι ένας σημαντικός καθοριστικός παράγοντας της κάθαρσης από τον ιό, και κατ'επέκταση, του κινδύνου εμφάνισης KTM. Ένα σημαντικό θέμα στη φυσική ιστορία της λοίμωξης HPV αφορά στη λανθάνουσα κατάσταση της λοίμωξης από τον ιό. Σε μελέτες παρακολούθησης που διαρκούν μέχρι 10 έτη, ουσιαστικά όλες οι λοιμώξεις HPV γίνονται μη ανιχνεύσιμες με ευαίσθητες μοριακές μεθόδους, συνήθως μέσα σε 2 έτη, εκτός από εκείνες που οδηγούν στο προκαρκινικό στάδιο. Λίγα είναι γνωστά τί οδηγεί τον ιό σε λανθάνουσα κατάσταση. Επίσης, ένα άλλο πρόβλημα είναι ότι οι προκαρκινικές βλάβες αρχίζουν ως εξαιρετικά μικρές κλωνικές διαταραχές που μπορούν να είναι κάτω από τα όρια της ανίχνευσης με το μικροσκόπιο. Ο τύπος του HPV επηρεάζει πολύ και τον απόλυτο κίνδυνο εμμονής του ιού και εξέλιξης στο προκαρκινικό στάδιο. Ο πιο κοινός καρκινογόνος τύπος, ο HPV-16, είναι επίσης ο πιο κοινός τύπος στο γενικό πληθυσμό, που συνδέεται και με τη μεγαλύτερη τάση προς χρονιότητα. Εντούτοις, και μη καρκινογόνοι τύποι, όπως HPV-61, μπορούν επίσης να είναι επίμονοι και συχνοί, αν και δεν προκαλούν κακοήγη εξαλλαγή. Ο μέσος χρόνος παρουσίας του ιού που οδηγεί σε διαγνώσιμη προκαρκινική βλάβη δεν είναι απόλυτα γνωστός. Η μέση ηλικία εμφάνισης μικροσκοπικής προκαρκινικής βλάβης είναι τα 25-30 έτη, περίπου 5-10 έτη μετά από τη μέση ηλικία εμφάνισης των κυτταρολογικών βλαβών από HPV. Οι μη καρκινογόνες λοιμώξεις HPV μπορούν να προκαλέσουν βλάβες που αναγνωρίζονται ψευδώς ως προκαρκινικές, ειδικά η CIN2, και επομένως αυτές οι βλάβες δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως δείκτες παρακολούθησης. Αντίθετα, οι προκαρκινικές βλάβες (ιδιαίτερα η CIN3) συνήθως δεν υποστρέφουν, όμως η εξέλιξή τους είναι θέμα πιθανοτήτων: ο κίνδυνος εξέλιξης των μη αντιμετωπισθεισών προκαρκινικών βλαβών σε καρκίνο εκτιμάται περίπου στο 30%, όμως ποσοστά 10%-90% έχουν περιγραφεί. Σε κάθε περίπτωση, οι επιδημιολογικοί παράγοντες κινδύνου για διηθητικό KTM είναι οι ίδιοι μεταξύ των HPV-μολυσμένων γυναικών, εκτός από την ηλικία. Οι περιπτώσεις διηθητικού καρκίνου ανιχνεύονται περίπου 15-20 έτη αργότερα από τις προκαρκινικές βλάβες, κάτι που είναι συμβατό με έναν μακρό χρόνο επώασης αυτών των βλαβών.

Δημογραφικά χαρακτηριστικά

Ο KTM είναι ο δεύτερος πιο συχνός καρκίνος των γυναικών παγκοσμίως και ευθύνεται για το ένα δέκατο του συνολικού αριθμού των θανάτων από καρκίνο στις γυναίκες. Η επίπτωση είναι πολύ διαφορετική στις διάφο-

ρες γεωγραφικές περιοχές και εξαρτάται από την HPV λοίμωξη και τις μεθόδους ελέγχου. Η υψηλότερη επίπτωση (ισοζυγισμένη για την ηλικία) παρατηρείται στην Ανατολική Αφρική, στην Κεντρική Αμερική και στα νησιά του Ειρηνικού. Επιδημιολογικά δεδομένα πριν από την εισαγωγή του screening δείχνουν πως ο ΚΤΜ ξεκινά να εμφανίζεται από την ηλικία των 25 ετών και φθάνει στο μέγιστο στα 40-50 έτη. Στις ΗΠΑ, σύμφωνα με τη βάση δεδομένων SEER για τα έτη 2000-2004 υπολογίστηκε στα 8.7 περιστατικά ανά 100.000 γυναίκες. Τα ποσοστά ΚΤΜ άρχισαν να μειώνονται στην αρχή του 20ου αιώνα πριν την εισαγωγή της εξέτασης Παπανικολάου. Η μείωση των τοκετών πιθανώς να έχει συμβάλει σε αυτό, δεδομένου ότι η πολυτοκία αποτελεί παράγοντα για εξέλιξη της HPV λοίμωξης σε ΚΤΜ. Στο τελευταίο μισό του 20ου αιώνα, το αποτελεσματικό screening συνέβαλε σε μια περαιτέρω μείωση της επίπτωσης και της θνησιμότητας από τον καρκίνο, ιδιαίτερα μεταξύ των γυναικών ηλικίας 30-74 ετών. Στο Δυτικό κόσμο, τα ποσοστά των πλακωδών καρκινωμάτων, που αποτελούν περίπου 80% των περιπτώσεων ΚΤΜ, έχουν μειωθεί, ενώ τα αδενοκαρκινώματα (περίπου 15%) έχουν αυξηθεί ποσοστιαία και σε απόλυτους αριθμούς. Η πενταετής επιβίωση είναι μεγαλύτερη του 70% και εξαρτάται από το στάδιο της νόσου κατά τη διάγνωση.

Λοίμωξη από HPV

Εδώ και πάνω από έναν αιώνα, οι επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει μια συσχέτιση του ΚΤΜ με τη σεξουαλική δραστηριότητα, αλλά η απόδειξη ότι ο HPV είναι ο σεξουαλικά μεταδιδόμενος υπεύθυνος παράγοντας υπήρξε όταν αναπτύχθηκαν οι ευαίσθητες μέθοδοι ανίχνευσης του DNA του HPV. Κατά συνέπεια, έχει γίνει γενικά αποδεκτό ότι ο HPV είναι ο κύριος αιτιολογικός παράγοντας όλων ουσιαστικά των περιπτώσεων ΚΤΜ. Έχει γίνει όλο και πιο σαφές ότι οι προηγούμενοι «καθιερωμένοι» επιδημιολογικοί παράγοντες κινδύνου για ΚΤΜ αποτελούν ουσιαστικά συμπαράγοντες της HPV λοίμωξης. Έτσι, για παράδειγμα, οι παρθένες γυναίκες εμφανίζουν αμελητέο κίνδυνο ΚΤΜ, ανεξάρτητα από άλλες συμπεριφορές. Πολυάριθμες μελέτες έχουν δείξει ότι η σεξουαλική συμπεριφορά, και συγκεκριμένα ο αριθμός των συντρόφων, είναι ο κύριος καθοριστικός παράγοντας εμφάνισης προκαρκινικών βλαβών και ΚΤΜ. Ο HPV μεταβιβάζεται εύκολα με τη σεξουαλική επαφή και, επομένως, η συχνότητα των επαφών δεν είναι σημαντικός παράγοντας κινδύνου. Η χρήση προφυλακτικών μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης ΚΤΜ. Η χρήση προφυλακτικών παρέχει μέτρια προστασία ενάντια στη μόλυνση HPV και τους εξωτερικούς ακροχορδώνες (HPV-6 και HPV-11) και τις τραχηλικές βλάβες που προκαλούνται από καρκινογόνους τύπους HPV, δεδομένου ότι ολόκληρο το δέρμα και ο βλεννογόνος της γεννητικής χώρας δεν προστατεύονται. Επίσης, η περιτομή συνδέ-

εται με μειωμένο κίνδυνο ανίχνευσης HPV τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες και επομένως χαμηλότερο κίνδυνο ΚΤΜ. Οι παροδικές HPV λοιμώξεις είναι πολύ συχνές, αλλά η εξέλιξη σε καρκίνο απαιτεί την παραμονή καρκινογόνων υποτύπων του ιού για μεγάλο χρονικό διάστημα. Επομένως, μεγάλη σημασία έχει η μελέτη των συμπαράγοντων που οδηγούν σε καρκίνο.

Ιικοί παράγοντες που συνδέονται με την εξέλιξη των βλαβών από HPV

Ο τύπος του HPV είναι κατά πολύ ο ισχυρότερος παράγοντας που καθορίζει την εξέλιξη των προκαρκινικών βλαβών. Ειδικά, η επίμονη παρουσία HPV-16 αποτελεί έναν εξαιρετικά ισχυρό παράγοντα κινδύνου. Οι τύποι HPV, είναι πιο σημαντικοί από άλλους παράγοντες, όπως τα κυτταρολογικά και κολποσκοπικά χαρακτηριστικά ή συμπαράγοντες, όπως το κάπνισμα. Εντούτοις, η ύπαρξη πολλών τύπων HPV δυσκολεύει την παρακολούθηση, ενώ η παρουσία παραλλαγών μέσα στον ίδιο υπότυπο HPV επηρεάζουν σε μικρό βαθμό τη φυσική ιστορία. Ο ρόλος του ιικού φορτίου (δηλ. η περιεκτικότητα σε HPV στα δείγματα που λαμβάνεται από γυναίκες) στην εξέλιξη των βλαβών από τον HPV δεν έχει διευκρινισθεί και έτσι δεν είναι κλινικά χρήσιμη. Επίσης, η λοίμωξη από έναν τύπο HPV δεν φαίνεται να επηρεάζει τον κίνδυνο εμμονής και την ανάπτυξη προκαρκινικής βλάβης από μια άλλη ταυτόχρονη λοίμωξη. Τέλος, αν και η κατάσταση του ιού (η ενσωμάτωση στο DNA του ξενιστή, η κατάσταση μεθυλίωσης και η έκφραση των ογκογονιδίων E6 και E7) συνδέεται με τον κίνδυνο εξέλιξης σε προκαρκινικές βλάβες και ΚΤΜ, δεν έχουν αναπτυχθεί ακόμα κλινικά χρήσιμα τεστ.

Παράγοντες του ξενιστή που συνδέονται με την εξέλιξη των βλαβών από HPV

Ανοσία

Η χυμική ανοσία, δηλαδή η μεσολαβούμενη μέσω αντισωμάτων ανοσολογική απόκριση, παίζει πρωταρχικό ρόλο στην πρόληψη της λοίμωξης από HPV (εμβόλια), ενώ η αποβολή HPV σχετίζεται περισσότερο με την κυτταρική ανοση απάντηση. Η εξασθενημένη κυτταρική ανοσία, οφειλόμενη σε λοίμωξη από τον ιό της ανθρώπινης ανοσολογικής ανεπάρκειας (HIV), σε μεταμόσχευση, ή σε ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τις κλινικές εκδηλώσεις της HPV λοίμωξης. Αντίθετα, η ανεπάρκεια της χυμικής ανοσίας δεν επηρεάζει την εξέλιξη της λοίμωξης. Έναντι του γενικού πληθυσμού, οι γυναίκες με AIDS έχουν πενταπλάσιο κίνδυνο in situ ΚΤΜ, με τον κίνδυνο να αυξάνεται με την πάροδο του χρόνου. Όμως, η HIV λοίμωξη έχει πιθανώς περιορισμένη επίδραση στη μετάβαση από τον in situ στον διηθητικό καρκίνο. Αν και η ιδιαίτερα ενεργός αντι-

ρετροϊκή θεραπεία (HAART) βελτιώνει τα επίπεδα των CD4 κυττάρων, αυτό δεν έχει συνδεθεί με υποχώρηση των τραχηλικών πρόδρομων μορφών καρκίνου.

Ανθρώπινα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας

Τα ανθρώπινα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας (HLAs) παίζουν σημαντικό ρόλο στην αντιγονοπαρουσίαση στα ανοσοδραστικά κύτταρα (immune effector cells) και, επομένως, μπορούν να επηρεάσουν την έκβαση της λοίμωξης HPV. Τα γονίδια HLA τύπου I (που κωδικοποιούν τα μόρια HLA που είναι παρόντα σε όλα τα εμπύρρινα κύτταρα) και τα γονίδια HLA τύπου II (που κωδικοποιούν τα μόρια HLA που είναι παρόντα στα λεμφοκύτταρα και άλλα κύτταρα της ανοσίας) συμμετέχουν στην αντιγονοπαρουσίαση. Μέχρι σήμερα, έχει μελετηθεί εκτενέστερα η συσχέτιση του KTM με την κατηγορία II των HLA γονιδίων. Έχει βρεθεί μια συσχέτιση των HLA DRB1*13 ή/και DQB1*603 με χαμηλό κίνδυνο KTM. Επίσης, ένας πολυμορφισμός των αντιγόνων HLA τύπου I, ο HLA C*0202 βρέθηκε σε μια ανάλυση να έχει προστατευτική δράση σε τρεις διαφορετικούς πληθυσμούς. Δεδομένου ότι το αλληλόμορφο γονίδιο C*0202 ενέχεται όχι μόνο στην επίκτητη ανοσολογική απάντηση στους ιούς, αλλά και στην έμφυτη απάντηση στα ξένα παθογόνα, πιθανολογείται ότι και οι μη ειδικές έμφυτες άνοσες αποκρίσεις είναι σημαντικές στην ανοσολογική απάντηση στις μολύνσεις HPV και στην καρκινογένεση.

Οικογενείς παράγοντες

Γενικά, έχει παρατηρηθεί περίπου διπλάσια πιθανότητα εμφάνισης προκαρκινικών βλαβών ή διηθητικού καρκίνου σε μέλη της ίδιας οικογένειας σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό. Όμως, δεν είναι γνωστό κατά πόσο αυτό οφείλεται σε παρόμοιους γενετικούς ή περιβαλλοντικούς παράγοντες.

Παράγοντες που αφορούν τον τρόπο ζωής

Κοινωνικοοικονομική θέση

Τα δεδομένα από διεθνείς μελέτες δείχνουν ότι οι γυναίκες χαμηλού κοινωνικοοικονομικού επιπέδου εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο KTM. Μάλιστα η διαφορά στο κοινωνικοοικονομικό επίπεδο φαίνεται να εξηγεί σε σημαντικό βαθμό τη διαφορά μεταξύ φυλών και εθνών. Τα ακριβή όμως στοιχεία του κοινωνικοοικονομικού επιπέδου που εξηγούν τη διαφορά στην επίπτωση δεν είναι γνωστά.

Κάπνισμα

Είναι γνωστό ότι οι γυναίκες με λοίμωξη από καρκινογόνο HPV διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο όταν καπνίζουν.

Σημαντικότερο ρόλο φαίνεται να έχει περισσότερο το παρόν κάπνισμα παρά το ιστορικό καπνίσματος. Μεταξύ των τωρινών καπνιστών, φαίνεται να έχει σημασία η ποσότητα και τα έτη καπνίσματος. Σχετικά με τους πιθανούς μηχανισμούς καρκινογένεσης, έχει βρεθεί ότι οι παραγόμενες καρκινογόνες ουσίες από τον καπνό εκκρίνονται στον τράχηλο σε μεγάλες ποσότητες, ενώ δεν αποκλείεται να παίζει κάποιο ρόλο και η ανοσοκατασταλτική δράση του καπνού.

Γυναικολογικοί-μαιευτικοί παράγοντες

Οι πολύτοκες γυναίκες με λοίμωξη από HPV διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης προκαρκινικών βλαβών και KTM. Φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ αριθμού γεννήσεων και κινδύνου KTM. Δεν υπάρχει όμως ακόμα επαρκής εξήγηση της συσχέτισης; πιθανολογούνται το τραύμα κατά τη διάρκεια του τοκετού, οι ορμονικές αλλαγές που συνδέονται με την εγκυμοσύνη, η ανοσοκαταστολή και η μεταβολή της ανατομίας της ζώνης μετασχηματισμού.

Από του στόματος αντισυλληπτικά

Με βάση πρόσφατες μελέτες, η μακρά λήψη αντισυλληπτικών από του στόματος (>10 έτη) αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης διηθητικού KTM μεταξύ των HPV-θετικών γυναικών. Η πιο σύντομη διάρκεια χρήσης δεν φαίνεται να συνδέεται με υψηλό κίνδυνο. Αντίθετα, δεν υπάρχει ακόμα επιβεβαίωση πως τα από του στόματος αντισυλληπτικά αυξάνουν τον κίνδυνο προκαρκινικών βλαβών μεταξύ των HPV-μολυσμένων γυναικών. Ο πιθανός μηχανισμός με τον οποίο οι ορμόνες προάγουν την καρκινογένεση βασίζεται σε εργαστηριακά ευρήματα, ότι η μεταγραφική ρύθμιση περιοχών του DNA HPV περιλαμβάνουν ορμονοευαίσθητα στοιχεία και η εξαλλαγή των κυττάρων που περιέχουν ιικό DNA ενισχύεται από τις ορμόνες.

Μολυσματικοί πράκτορες εκτός από HPV

Ο πιο γνωστός ιογενής παράγοντας που ευνοεί την εξέλιξη της HPV λοίμωξης σε προκαρκινικές βλάβες και KTM είναι ο HIV μέσω της ανοσοκαταστολής που προκαλεί. Επίσης, οι οροθετικές γυναίκες για Chlamydia trachomatis έχουν αυξημένο κίνδυνο έναντι των οροαρνητικών γυναικών, ενώ υπάρχουν ορισμένα δεδομένα που υποστηρίζουν το ρόλο του ιού του έρπητα τύπου 2 (hsv-2). Είναι ενδιαφέρον ότι δεν έχει βρεθεί κάποια συσχέτιση της εμφάνισης τραχηλικών βλαβών με τον ανοσοκατασταλτικό ρετροϊό HTLV-1. Παρομοίως, καμία συσχέτιση με αυξημένο κίνδυνο KTM δεν έχει παρατηρηθεί για άλλο σεξουαλικά μεταδιδόμενο λοιμώδη παράγοντα. Σύμφωνα με ορισμένα επιδημιολογικά στοιχεία, η μακροχρόνια λοίμωξη της κολποτραχηλικής περιο-

χής, ανεξάρτητα από τον αιτιολογικό παράγοντα, μπορεί να αυξήσει την καρκινογένεση από HPV, όμως τα αποτελέσματα από τις μελέτες είναι αντικρουόμενα.

Διατροφικοί παράγοντες

Γενικά, ο ρόλος των διατροφικών παραγόντων στην τραχηλική καρκινογένεση αποτελεί αντικείμενο ενεργού έρευνας. Μέχρι στιγμής όμως, δεν υπάρχει κάποιο σταθερό εύρημα υπέρ του ρόλου της διατροφής. Ίσως, η χαμηλή πρόσληψη φυλλικού οξέος ή η υψηλή πρόσληψη ομοκυστεΐνης να συμβάλλουν στην προαγωγή της καρκινογένεσης, όμως σε προοπτικές μελέτες η χορήγηση φυλλικού οξέος ή βήτα-καροτένιου ως χημειοπροφύλαξη δεν φάνηκε να βελτιώνει σημαντικά τις προκαρκινικές βλάβες από HPV, αν και η τοπική χρήση του ρετινοϊκού οξέος οδήγησε σε υποχώρηση των βλαβών.

Παράγοντες κινδύνου για το τραχηλικό αδενοκαρκίνωμα

Γενικά, αν και η αιτιολογία του τραχηλικού αδενοκαρκινώματος είναι ανεπαρκώς κατανοητή, φαίνεται ότι οι παράγοντες κινδύνου είναι κοινοί με τα τραχηλικά πλακώδη καρκινώματα (μόλυνση με HPV μέσω της σεξουαλικής επαφής) και διαφορετικοί από το ενδομητρικό καρκίνωμα (ορμόνες). Αντίθετα, ο αριθμός των τοκετών και το κάπνισμα έχουν φανεί να σχετίζονται με μειωμένο κίνδυνο για αδενοκαρκίνωμα, ενώ το αυξημένο σωματικό βάρος φαίνεται να προδιαθέτει σε αυξημένο κίνδυνο. Τα από του στόματος αντισυλληπτικά έχουν συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο σε διάφορες μελέτες. Η συσχέτιση μεταξύ της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης και κινδύνου για αδενοκαρκίνωμα δεν έχει τεκμηριωθεί. Τέλος, σε σχέση με τους διάφορους τύπους HPV, ο HPV-18 φαίνεται να προκαλεί το υψηλότερο ποσοστό αδενοκαρκινωμάτων συγκριτικά με τα πλακώδη.

4. ΕΠΙΘΗΛΙΑΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΩΟΘΗΚΩΝ

Ο επιθηλιακός καρκίνος των ωοθηκών (ΕΚΩ) αποτελεί τη 2η σε συχνότητα κακοήθεια των γυναικείων γεννητικών οργάνων μετά το καρκίνο του ενδομητρίου στο δυτικό κόσμο. Υπολογίζεται πως περίπου 1 στις 70 γυναίκες στις ΗΠΑ θα εμφανίσουν ΕΚΩ κατά τη διάρκεια της ζωής τους, ενώ η επίπτωση είναι 13,5 / 100.000 από στοιχεία της βάσης δεδομένων SEER για τα έτη 2000-2004. Η υψηλότερη επίπτωση παρατηρείται στη βόρεια Ευρώπη και βόρεια Αμερική, ενώ χαμηλότερη στην Αφρική και την Άπω Ανατολή.

Αναπαραγωγικά αίτια

Υπάρχουν επαρκή δεδομένα ότι ο αριθμός των κύσεων σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης ΕΚΩ.

Συγκεκριμένα, οι γυναίκες με μια κύηση έχουν κίνδυνο μειωμένο κατά 20-40% συγκριτικά με εκείνες που δεν είχαν καμία και ο κίνδυνος μειώνεται επιπλέον κατά 10-15% για κάθε κύηση. Αντίθετα, αμφιλεγόμενα είναι τα στοιχεία σχετικά με την επίδραση της ηλικίας πρώτης κύησης. Τα αίτια της συσχέτισης με τον αριθμό των κύσεων δεν φαίνεται να είναι διαταραχές των ωοθηκών, αλλά κάποιου βαθμού υπογονιμότητα, αφού μελέτες έδειξαν αυξημένο κίνδυνο σε γυναίκες με μακρά σεξουαλική δραστηριότητα χωρίς προφυλάξεις και καμία κύηση παρά την ύπαρξη εμμήνου ρύσεως. Επίσης, τα φάρμακα βελτίωσης της γονιμότητας δεν φαίνεται να αυξάνουν περαιτέρω τον κίνδυνο. Τέλος, μια μετα-ανάλυση δύο μελετών έδειξε ότι η διάρκεια του θηλασμού αποτελεί προστατευτικό παράγοντα απέναντι στον κίνδυνο εμφάνισης ΕΚΩ.

Έμμηνος ρύση και γυναικολογικό χειρουργείο

Έχειδειχθεί ότι η υστερεκτομή ή η απολίνωση των σαλπίγγων μειώνουν κατά 30-40% τον κίνδυνο ΕΚΩ, άσχετα με την παρουσία ή όχι μορφολογικών ανωμαλιών στις ωοθήκες. Αντίθετα, η ηλικία εμμηναρχής και εμμηνόπαυσης δεν σχετίζονται με αυξημένη επίπτωση.

Ορμονικοί παράγοντες

Αποτελεί πια κοινή παραδοχή ότι η χρήση αντισυλληπτικών από του στόματος, έστω και για λίγους μήνες, ανεξαρτήτως δόσης και σύστασης, παρέχει προστασία από την εμφάνιση ΕΚΩ. Η μέγιστη προφύλαξη επιτυγχάνεται με τη μακροχρόνια χρήση τους και παραμένει για πολλά χρόνια μετά τη διακοπή τους.

Θεραπεία υποκατάστασης

Υπάρχουν ισχυρά στοιχεία ότι η ορμονική θεραπεία υποκατάστασης προδιαθέτει σε εμφάνιση ΕΚΩ. Η διάρκεια χορήγησης έχει δυσμενή επίδραση, ενώ η επίδραση της σύστασης και της οδού χορήγησης είναι έως τώρα αδιευκρίνιστη.

Ενδογενείς ορμονικοί παράγοντες

Ο ρόλος των ενδογενών ορμονών δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί. Συγκεκριμένα, βρέθηκαν υψηλότερα επίπεδα ανδρογόνων σε γυναίκες που εμφάνισαν ΕΚΩ, όμως το εύρημα αυτό δεν επιβεβαιώθηκε.

Ιατρικό ιστορικό

Έχουν μελετηθεί πολλές παθολογικές καταστάσεις. Από αυτές, σταθερή συσχέτιση με την εμφάνιση ΕΚΩ, κυρίως ενδομητριοειδούς και διαυγοκυτταρικού τύπου,

έχει περιγραφεί για την ενδομητρίωση. Στο μηχανισμό καρκινογένεσης φαίνεται ότι εμπλέκονται η περίσσεια οιστρογόνων και η ένδεια ανδρογόνων. Επίσης, πολλές μελέτες έχουν εντάξει την πνευλική φλεγμονώδη νόσο στους αιτιολογικούς παράγοντες. Τέλος, αμφιλεγόμενος είναι ο ρόλος των ψυχοτρόπων και των αντιφλεγμονωδών φαρμάκων στην παθογένεια.

Σωματικό βάρος – τρόπος ζωής

Η επίδραση της παχυσαρκίας στην πιθανότητα εμφάνισης ΕΚΩ αποτελεί ένα πολυμελετημένο θέμα, όμως τα ευρήματα δεν είναι σταθερά. Επίσης, οι ιστολογικοί τύποι που εμφανίζονται συχνότερα σε παχύσαρκες γυναίκες δεν έχουν διερευνηθεί πλήρως. Φαίνεται πάντως ότι σαφέστερος είναι ο κίνδυνος εμφάνισης ΕΚΩ σε κλινικά παχύσαρκες γυναίκες. Η επίδραση της σωματικής δραστηριότητας, πάντως, παραμένει ακόμα αμφίβολη.

Δίαιτα

Η συσχέτιση του βαθμού κατανάλωσης ζωικού λίπους με τον κίνδυνο εμφάνισης ΕΚΩ είναι αμφίβολη. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση δεν έδειξε σαφή συσχέτιση με την πρόσληψη λίπους, χοληστερόλης ή αυγών, όμως τα πολύ υψηλά επίπεδα κορεσμένου λίπους στη διατροφή φάνηκε ότι προδιαθέτουν. Παρομοίως, η κατανάλωση φρούτων και λαχανικών και η πρόσληψη βιταμινών (Α, C, E, β-καροτένιο) δεν έχουν δείξει σταθερή προστατευτική δράση στην εμφάνιση ΕΚΩ. Επίσης, υπάρχουν αντικρουόμενες μελέτες σχετικά με το αν η διατροφή πλούσια σε λακτόζη αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα. Η υπόθεση που υποστηρίζει τη συσχέτιση είναι ότι τα ένζυμα που μεταβολίζουν τη γαλακτόζη επηρεάζουν τα επίπεδα των γοναδοτροφινών. Τέλος, δεν έχει τεκμηριωθεί συσχέτιση του καπνίσματος ή της κατανάλωσης καφέ με τον κίνδυνο εμφάνισης ΕΚΩ.

Κάπνισμα, περιβαλλοντική και επαγγελματική έκθεση

Το κάπνισμα φαίνεται να σχετίζεται με το βλενωδών τύπο του ΕΚΩ. Μάλιστα, ο κίνδυνος αυξάνει με τον αριθμό των τσιγάρων, αλλά ελαττώνεται πολλά χρόνια μετά τη διακοπή. Αντιθέτως, η επίδραση άλλων παραγόντων, όπως οι χρωστικές μαλλιών, ζιζανιοκτόνων και της επαγγελματικής έκθεσης είναι μέχρι στιγμής ατεκμηρίωτη.

Κληρονομικότητα

Το οικογενειακό ιστορικό φαίνεται να είναι ο ισχυρότερος παράγοντας κινδύνου. Μεγαλύτερη σημασία φαίνεται να έχουν η ηλικία εμφάνισης και ο αριθμός των προσβεβλημένων ασθενών παρά ο βαθμός συγγένειας. Περίπου το 5-10% των ασθενών έχουν έναν πρώτου βαθμού συγγενή με ΕΚΩ, ενώ επί παρουσίας προσβεβλημένου πρώτου βαθμού συγγενούς, η πιθανότητα εμφάνισης ΕΚΩ στη διάρκεια της ζωής είναι 15-40%. Τα γονίδια BRCA 1 και 2 έχουν την ισχυρότερη συσχέτιση με τον κληρονομούμενο ΕΚΩ, αν και είναι υπεύθυνα για λιγότερο από το ένα τρίτο των οικογενών περιπτώσεων, ενώ οι φορείς των γονιδίων έχουν πιθανότητα σχεδόν 10% να εμφανίσουν ΕΚΩ κατά τη διάρκεια της ζωής τους.

5. ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Οι επιθηλιακοί καρκίνοι ενδομητρίου, τραχήλου μήτρας και ωοθηκών είναι από τους καλύτερα μελετημένους όσον αφορά την επιδημιολογία-αιτιολογία τους, και κυρίως ο ΚΤΜ. Αυτό έχει ως άμεση συνέπεια τη δυνατότητα παρέμβασης σε τομείς, πχ τρόπος ζωής, συνήθειες, συμβάλλοντας στην πρόληψη, αλλά τη δυνατότητα έγκαιρης διάγνωσης. Οι γνώσεις όμως είναι αρκετά πιο περιορισμένες στους μοριακούς μηχανισμούς καρκινογένεσης, κάτι που περιορίζει τη δυνατότητα παρέμβασης σε αυτή.

1. Barakat RR, Markman M, Randall ME. Principles and Practice of Gynecologic Oncology, 5th edition. Epidemiology of gynecologic cancers: 3-29.
2. Fader AN, Arriba LN, Frasure HE, von Gruenigen VE. Endometrial cancer and obesity: epidemiology, biomarkers, prevention and survivorship. *Gynecol Oncol.* 2009 Jul;114(1):121-7.
3. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I.
4. Endometrial cancer. *Lancet.* 2005 Aug 6-12;366(9484):491-505.
5. Vesco KK, Whitlock EP, Eder M, Burda BU, Senger CA, Lutz K. Risk factors and other epidemiologic considerations for cervical cancer screening: a narrative review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2011 Nov 15;155(10):698-705, W216.
6. Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S, Kinney W, Gage JC, Castle PE. Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2011 Mar 2;103(5):368-83.
7. Castellsagu X. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2008 Sep;110(3 Suppl 2):S4-7.
8. Steben M, Duarte-Franco E. Human papillomavirus infection: epidemiology and pathophysiology. *Gynecol Oncol.* 2007 Nov;107(2 Suppl 1):S2-5.
9. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, Appleby P, Beral V, Berrington de Gonzalez A, Colin D, Franceschi S, Goodhill A, Green J, Peto J, Plummer M, Sweetland S. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet.* 2007 Nov 10;370(9599):1609-21.
10. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet.* 2007 Sep 8;370(9590):890-907.
11. Hunn J, Rodriguez GC. Ovarian cancer: etiology, risk factors, and epidemiology. *Clin Obstet Gynecol.* 2012 Mar;55(1):3-23.
12. Cramer DW. The epidemiology of endometrial and ovarian cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2012 Feb;26(1):1-12.
13. Sueblinvong T, Carney ME. Current understanding of risk factors for ovarian cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2009 Apr;10(1-2):67-81.

