



**ΕΘΝΙΚΟ & ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑ. ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΩΝ ΘΕΜΑΤΩΝ ΜΕ
ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ»**

**MSc: “ENVIRONMENT AND HEALTH. MANAGEMENT OF
ENVIRONMENTAL HEALTH EFFECTS”**

**Διευθυντής ΠΜΣ
Νικόλαος Καβαντζάς, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ**

**«ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΝΕΟΠΛΑΣΙΑΣ ΤΟΥ
ΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ ΣΤΙΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ»
“ENVIRONMENTAL IMPACT ON THE DEVELOPMENT OF BREAST CANCER AND
REPRODUCTIVE SYSTEM NEOPLASMS IN WOMEN”**

**Δήμητρα Πετρίδη
ΑΜ:20180450
Νοσηλεύτρια Π.Ε**

**Επιβλέπων Καθηγητής ΜΔΕ
Νικόλαος Καβαντζάς, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ**

ΑΘΗΝΑ 2020



ΕΘΝΙΚΟ & ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

**«ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑ. ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΩΝ ΘΕΜΑΤΩΝ ΜΕ
ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ»**

**MSc: “ENVIRONMENT AND HEALTH. MANAGEMENT OF
ENVIRONMENTAL HEALTH EFFECTS”**

Διευθυντής ΠΜΣ

Νικόλαος Καβαντζάς, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

**«ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΝΕΟΠΛΑΣΙΑΣ ΤΟΥ
ΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ ΣΤΙΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ»**

**“ENVIRONMENTAL IMPACT ON THE DEVELOPMENT OF BREAST CANCER AND
REPRODUCTIVE SYSTEM NEOPLASMS IN WOMEN”**

Δήμητρα Πετρίδη

AM:20180450

Νοσηλεύτρια Π.Ε

Τριμελής επιτροπή

Νικόλαος Καβαντζάς, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Ιωάννα Γιαννοπούλου, Βιολόγος, ΕΔΙΠ-Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Ανδρέας Λάζαρης, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

ΑΘΗΝΑ 2020

Εχοντας πλήρη επίγνωση των συνεπειών του νόμου περί πνευματικής ιδιοκτησίας, δηλώνω ότι είμαι αποκλειστική συγγραφέας της παρούσας διπλωματικής εργασίας. Δηλώνω, επίσης, ότι αναλαμβάνω όλες τις συνέπειες, όπως αυτές νομίμως ορίζονται, στην περίπτωση που διαπιστωθεί διαχρονικά ότι η εργασία μου αυτή ή τμήμα αυτής αποτελεί προϊόν λογοκλοπής.

Δήμητρα Πετρίδη

Πίνακας Περιεχομένων

Πίνακας Περιεχομένων.....	1
Συνοτομογραφίες	3
Περίληψη.....	4
Abstract.....	6
Ευχαριστίες.....	8
Εισαγωγή.....	9
Κεφάλαιο 1. Νεοπλασίες του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος.....	11
1.1. Κλινική ταξινόμηση.....	11
1.2. Επιδημιολογικά δεδομένα	16
Κεφάλαιο 2. Νεοπλασίες του μαστού.....	20
2.1. Κλινική ταξινόμηση.....	20
2.2. Επιδημιολογικά δεδομένα	23
Κεφάλαιο 3. Περιβάλλον και καρκίνος	25
Κεφάλαιο 4. Σκοπός & θεωρητικό υπόβαθρο της ανασκοπικής μελέτης.....	32
4.1. Θεωρητικό υπόβαθρο	32
4.2. Σκοπός	35
Κεφάλαιο 5. Περιβαλλοντικοί παράγοντες και ανάπτυξη νεοπλασίας στον μαστό και το αναπαραγωγικό σύστημα στις γυναίκες.....	36
5.1. Περιβαλλοντικοί παράγοντες και νεοπλασίες αναπαραγωγικού συστήματος στις γυναίκες.....	36
5.1.1. Κάπνισμα.....	36
5.1.2. Ακτινοβολία.....	37
5.1.3. Φαρμακευτικοί παράγοντες και προϊόντα προσωπικής φροντίδας.....	38
5.1.4. Ενώσεις που προκαλούν ενδοκρινικές διαταραχές (EDC).....	39
5.1.5. Διατροφικοί παράγοντες – Χημικές ουσίες στα τρόφιμα.....	40
5.1.6. Συνήθειες τρόπου ζωής & άσκησης.....	41
5.2. Περιβαλλοντικοί παράγοντες και καρκίνος του μαστού στις γυναίκες.....	43
5.2.1. Κάπνισμα.....	43
5.2.2. Ακτινοβολία	44
5.2.3. Φαρμακευτικοί παράγοντες και προϊόντα προσωπικής φροντίδας.....	45
5.2.4. Ενώσεις που προκαλούν ενδοκρινικές διαταραχές (EDC).....	46
5.2.5. Διατροφικοί παράγοντες – Χημικές ουσίες στα τρόφιμα.....	47

5.2.6. Συνήθειες τρόπου ζωής και άσκησης.....	49
Κεφάλαιο 6. Συζήτηση.....	52
Κεφάλαιο 7. Συμπεράσματα - Προτάσεις.....	56
7.1. Συμπεράσματα.....	56
7.2. Κλινική σημαντικότητα.....	58
7.3. Προτάσεις για το μέλλον.....	60
Βιβλιογραφικές αναφορές.....	61

Συντομογραφίες

ACS: American Cancer Society (Αμερικανική Αντικαρκινική Εταιρεία)

BPA: Διφαινόλη Α

DES: Διαιδυλοστιλβεστρόλη

EUROSTAT: Ευρωπαϊκή Στατιστική Εταιρεία

FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
(International Federation of Gynecology and Obstetrics)

IARC: International Agency for Cancer Research (Διεθνής Οργανισμός
Ερευνας για τον Καρκίνο)

PCB: Πολυχλωροδιφαινόλες

TNM: Σύστημα σταδιοποίησης καρκίνου (TNM system: The T refers to the size and extent of the main tumor. The N refers to the number of nearby lymph nodes that have cancer. The M refers to whether the cancer has metastasized)

UV: Υπεριώδης ακτινοβολία

WCRF: World Cancer Research Foundation

WHO: World Health Organization (Παγκόσμιος οργανισμός Υγείας: Π.Ο.Υ.)

EPIC: Ευρωπαϊκή προοπτική έρευνα για τον καρκίνο και τη διατροφή

HPV: Ιός των ανθρώπινων κονδυλωμάτων/δηλωμάτων

IOM: Institute of Medicine (U.S.). Αμερικανικό Ιατρικό Ινστιτούτο

Περίληψη

Εισαγωγή: Η εμφάνιση νεοπλασιών του μαστού και του αναπαραγωγικού συστήματος στις γυναίκες σχετίζεται με τον βαθμό έκθεσης σε καρκινογόνους παράγοντες σε συνέργεια με το γενετικό υπόβαθρο του κάθε ατόμου και ατομικούς παράγοντες. Στη σύγχρονη βιβλιογραφία τεκμηριώνονται σημαντικές ενδείξεις περιβαλλοντικών και επαγγελματικών αιτιών του καρκίνου.

Σκοπός: Βασικός σκοπός αυτής της ανασκοπικής μελέτης είναι η αποτύπωση των περιβαλλοντικών παραγόντων που εμφανίζουν αιτιολογική σχέση με την εμφάνιση νεοπλασίας στο γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα και τον μαστό.

Μέθοδος – Υλικό: Πραγματοποιήθηκε κριτική ανασκόπηση επιλεγμένης αρθρογραφίας αναφορικά με την συσχέτιση περιβαλλοντικών παραγόντων με την εμφάνιση νεοπλασιών του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού στις γυναίκες. Η αναζήτηση πραγματοποιήθηκε στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων (Pubmed, Google Scholar, Scopus) με τη βοήθεια κατάλληλων λέξεων ευρετηριασμού για άρθρα τα οποία δημοσιεύθηκαν μετά το 2005.

Αποτελέσματα: Είναι εξαιρετικά ενδιαφέρον να διερευνήσουμε τα δεδομένα ερευνητικών μελετών και διεθνών εκδόσεων αναφορικά με την επίπτωση των περιβαλλοντικών παραγόντων στην εμφάνιση καρκίνου του μαστού και του αναπαραγωγικού συστήματος στις γυναίκες. Δημοσιεύονται συνεχώς δεδομένα που συσχετίζουν την έκθεση σε διάφορες χημικές ουσίες και την ακτινοβολία αλλά και με τον τρόπο ζωής και τα σύγχρονα αστικά περιβάλλοντα ή ακόμη και παράγοντες που σχετίζονται με επαγγελματική έκθεση. Η πολυπαραγοντικότητα της εμφάνισης του καρκίνου και η συμβολή περιβαλλοντικών παραγόντων στην εμφάνιση και τη θνητότητα του καρκίνου επιβεβαιώνεται και από τη μελέτη μας. Παράλληλα υπογραμμίζεται η αλλαγή των επιδημιολογικών χαρακτηριστικών των διαφορετικών τύπων γυναικολογικού καρκίνου και καρκίνου του μαστού που σχετίζεται κυρίως με τις δημόσιες επιλογές πρόληψης και προσβασιμότητας στις υπηρεσίες υγείας και τις έντονες γεωγραφικές αντιθέσεις αναφορικά με την επιδημιολογία του καρκίνου ακόμη και σε περιοχές της ίδιας χώρας. Από την άλλη οι αλλαγές στο περιβάλλον και τον τρόπο ζωής αυξάνουν την έκθεση σε παράγοντες που έχουν μελετηθεί ελάχιστα ή και καθόλου.

Συμπεράσματα: Η καλύτερη κατανόηση της αιτιολογικής φύσης και της ετερογένειας του καρκίνου του μαστού είναι κρίσιμη ώστε να βοηθήσει τους ερευνητές να βελτιώσουν το σχεδιασμό και την ερμηνεία των μελετών πιθανών παραγόντων κινδύνου. Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες που ενοχοποιούνται για καρκινογένεση μπορεί να έχουν άμεσες επιπτώσεις ή μπορεί να ενεργούν έμμεσα μέσω μεσολαβητών ή αδρυστικής συνέργειας.

Abstract

Introduction: The development of breast cancer and reproductive system neoplasms in women is related to the degree of exposure to carcinogens in synergy with each person's genetic background along with individual factors. Scientific literature provides important evidence for environmental and occupational causes of cancer.

Aim: Aim of this critical review study is to map environmental factors that are causally related to the appearance of neoplasia in the female reproductive system and breast.

Method - Material: Critical review of selected articles regarding the environmental determinants related to the occurrence of reproductive system cancer and breast cancer in women. An in depth literature search was conducted in scientific databases (Pubmed, Google Scholar, Scopus) with the use of appropriate indexing words, for articles published after 2005.

Results: Data from research articles, meta-analysis reports and international or national reports on the impact of environmental factors regarding the incidence of breast and reproductive cancers in women, was assessed. There is enough published evidence that correlates exposure to various chemicals and radiation along with lifestyle choices and modern urban environments or even occupational exposure factors. The multifactoriality of cancer incidence is clearly illustrated and the contribution of environmental factors to cancer incidence and mortality are also confirmed by our study. The study also highlights the changing epidemiological characteristics of the different types of gynecological and breast cancer that are predominantly associated with public prevention and accessibility to appropriate health services. Reasons for geographical differences regarding cancer epidemiology even localized in the same country are discussed. On the other hand, changes in the living environment and lifestyle may increase exposure to factors that have not been yet studied.

Conclusions: A better understanding of the causal nature and heterogeneity of breast cancer is critical to help researchers improve the design and interpretation of studies regarding potential risk factors. Environmental factors that are responsible for carcinogenesis may have direct effects or may act indirectly through mediators or cumulative synergy.

Ευχαριστίες

Το πόνημα αυτό αφιερώνεται στους διδάσκοντες στο ΠΜΣ, που σε όλη τη διάρκεια των μεταπτυχιακών μου σπουδών με βοήθησαν στο να εμπλουτίσω τις γνώσεις μου.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες στον επιβλέποντα καθηγητή μου, Καθ. Νικόλαο Καβαντζά για την καθοδήγηση του στην ολοκλήρωση τη μεταπτυχιακής αυτής διπλωματικής εργασίας, χωρίς την οποία δεν θα ήταν δυνατό να την ολοκληρώσω.

Τέλος, θερμές ευχαριστίες στα παιδιά μου Μαριάννα και Θεοδώρα και στους γονείς μου οι οποίοι όλο αυτό το χρονικό διάστημα στάθηκαν αρωγοί και υποστηρικτές στην επιτυχή ευόδωση της επίπονης προσπάθειάς μου.

Αφιερωμένη με αγάπη, στις κόρες μου,

Μαριάννα & Θεοδώρα

Εισαγωγή

Η επιλογή του θέματος της μεταπτυχιακής αυτής εργασίας είχε ως αφορμή την επαγγελματική μου ενασχόληση κυρίως, ως νοσηλεύτρια σε γυναικολογικό νοσοκομείο αλλά και την προσωπική μου αγωνία και ενδιαφέρον ως γυναίκα. Αισιοδοξώ ότι η συγγραφή της θα συνεισφέρει στην πληροφόρηση που αποτελεί πρόδρομο για την επιτυχή αντιμετώπιση του γυναικολογικού καρκίνου.

Στα Κεφάλαια 1 και 2 περιγράφονται αδρά οι νεοπλασίες του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού επικεντρωμένα στην επιδημιολογία και την κλινική τους ταξινόμηση.

Στο Κεφάλαιο 3 αναπτύσσεται η συσχέτιση μεταξύ της ανάπτυξης καρκίνου και της επίδρασης παραγόντων από το περιβάλλον. Η εμφάνιση νεοπλασιών γενικά σχετίζεται με τον βαθμό έκθεσης σε καρκινογόνους παράγοντες και το γενετικό υπόβαθρο του κάθε ατόμου. Το περιβάλλον στο οποίο ζούμε και ο τρόπος ζωής που επιλέγουμε καθορίζει το βαθμό έκθεσης μας σε παράγοντες που συνεργούν στην εμφάνιση νεοπλασίας.

Στο Κεφάλαιο 4 αναπτύσσεται το θεωρητικό υπόβαθρο της ανασκοπικής μελέτης. Βασικός σκοπός αυτής της ανασκοπικής μελέτης είναι η αποτύπωση των περιβαλλοντικών παραγόντων που εμφανίζουν αιτιολογική σχέση με την εμφάνιση νεοπλασίας στο γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα και τον μαστό.

Στο Κεφάλαιο 5 αναπτύσσονται οι περιβαλλοντικοί παράγοντες που εμφανίζουν αιτιολογική σχέση με την εμφάνιση νεοπλασίας στο γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα και τον μαστό. Είναι εξαιρετικά ενδιαφέρον να διερευνήσουμε τα δεδομένα ερευνητικών μελετών και διεθνών εκθέσεων αναφορικά με την επίπτωση των περιβαλλοντικών παραγόντων στην εμφάνιση καρκίνου του μαστού και του αναπαραγωγικού συστήματος στις γυναίκες. Δημοσιεύονται συνεχώς δεδομένα που συσχετίζουν την έκθεση σε διάφορες χημικές ουσίες και την ακτινοβολία αλλά και με τον τρόπο ζωής και τα σύγχρονα αστικά περιβάλλοντα ή ακόμη και παράγοντες που σχετίζονται με επαγγελματική έκθεση.

Στο Κεφάλαιο 6 αναπτύσσεται με κριτική σκέψη και υποστήριξη από την υπάρχουσα βιβλιογραφία συζήτηση αναφορικά με την επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων στην εμφάνιση νεοπλασίας στο γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα και τον μαστό. Ενώ στο Κεφάλαιο 7 αποτυπώνονται τα κύρια συμπεράσματα και προτάσεις για το μέλλον.

Συνολικά έγινε προσπάθεια αποτύπωσης των αιτιολογικών περιβαλλοντικών παραγόντων που προκαλούν νεοπλασίες του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού. Ελπίζουμε ότι η αναγνώριση αυτών των επιπτώσεων θα βοηθήσει ερευνητές και υπεύθυνους χάραξης πολιτικής υγείας ώστε να ανασχεδιάσουν τα προγράμματα πρόληψης και δημόσιας υγείας ώστε να προστατεύσουν και να ενημερώσουν το κοινό για τις αρνητικές επιδράσεις συγκεκριμένων παραγόντων από το περιβάλλον και να υποδείξουν την αιτιολογική τους σχέση με συγκεκριμένα νοσήματα.

Κεφάλαιο 1. Νεοπλασίες του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος

1.1. Κλινική ταξινόμηση

Οι νεοπλασίες του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος αρχικά διακρίνονται ανάλογα με βάση το όργανο ή τμήμα που εμφανίζονται. Έτσι μπορούμε να τους διακρίνουμε σε καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, των ωοθηκών, του ενδομητρίου, του αιδοίου, του κόλπου, των σαλπίγγων, κ.α. Πρόκειται για κατεξοχήν νόσους πολυπαραγοντικής αιτιολογίας όπου γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες συνεργούν για την εμφάνιση της νόσου. Οι γενετικοί παράγοντες καθορίζουν ποια άτομα έχουν την προδιάθεση να αναπτύξουν τη νόσο, ενώ οι περιβαλλοντικοί παράγοντες επιδρούν θετικά ή αρνητικά στην προδιάθεση αυτή.

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας οφείλεται στην ανάπτυξη καρκινικών κυττάρων στους ιστούς που σχηματίζουν τον τράχηλο της μήτρας. Εμφανίζεται πιο συχνά με την μορφή επιθηλιακού καρκίνου ή αδενοκαρκινώματος. Ο συχνότερος ιστολογικός τύπος του πρωτοπαθούς καρκινώματος του κόλπου είναι το επιδερμοειδές καρκίνωμα, που παρατηρείται μέχρι και στο 90% των καρκίνων του κόλπου. Το αδενοκαρκίνωμα παρατηρείται στο 5% των περιπτώσεων. Η αύξηση της συχνότητας του αδενοκαρκινώματος, κατά το παρελθόν, σε νέες γυναίκες σχετίστηκε με τη χορήγηση διεδυλστιλβεστρολής (diethylstilbestrol-DES) στη διάρκεια της κύησης των μητέρων τους (Symonds & Symonds, 2004).

Η κλινική εκδήλωση της νόσου χαρακτηρίζεται από κολπική αιμορραγία η οποία είναι εξαιρετικά σημαντική κλινικά διότι βοηθά στην διάγνωση σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση. Συχνά όμως, ειδικά στα πρώτα της στάδια μπορεί να παραμένει ασυμπτωματική. Άλλα συχνά παρατηρούμενα κλινικά ευρήματα περιλαμβάνουν την αυξημένη κολπική έκκριση με ή χωρίς αιμορραγικά στοιχεία, την κολπική αιμορραγία μεταξύ των εμμηνορυσιακών κύκλων, την παρατεταμένη διάρκεια της εμμηνόρρας με ή χωρίς σχηματισμό θρόμβων, την επώδυνη συνουσία και την εμφάνιση πόνου και αποφρακτικής νεφρικής ανεπάρκειας σε πιο προχωρημένα στάδια. Σε περιπτώσεις όπου εμφανίζεται κολπική αιμορραγία μετά από συνουσία ή ακόμη και κατά τη γυναικολογική εξέταση θα πρέπει να διερευνάται η πιθανότητα καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Στα κλινικά στοιχεία που πρέπει να συνεκτιμώνται είναι η συχνή εμφάνιση αναιμίας καθώς και η σωματική κόπωση. Συνεπώς σε πιο προχωρημένο στάδιο τα δυνητικά συμπτώματα περιλαμβάνουν υπερβολική κόπωση, απώλεια όρεξης και απώλεια σωματικού βάρους, εμφάνιση οιδημάτων στα άκρα, πόνος εντοπισμένος χαμηλά στη σπονδυλική στήλη ή την πύελο. Για

την αποτελεσματική πρόωμη ανίχνευση της νόσου σημαντικό ρόλο διαδραματίζει ο συστηματικός προληπτικός έλεγχος (Benoit MF, Williams-Brown Y, Edwards CL, 2017).

Οι ασθενείς με καρκίνο τραχήλου μήτρας σταδιοποιούνται σύμφωνα με το σύστημα TNM και μετά από κλινικοεργαστηριακή εξέταση ακολουθεί η κλινική σταδιοποίηση σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO). Στον Πίνακα 1 απεικονίζεται η σταδιοποίηση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας κατά TNM και FIGO (Cibula et al, 2018).

Πίνακας 1. Σταδιοποίηση του καρκίνου του τραχήλου κατά TNM & FIGO		
TNM	FIGO	Περιγραφή
Tx		Ο όγκος δεν μπορεί να αξιολογηθεί
T0		Καμία ένδειξη όγκου
T1	I	Καρκίνος εντοπισμένος στον τράχηλο
T1a	IA	Διηθητικός καρκίνος που ανιχνεύεται μόνο μικροσκοπικά. Στρωματική διήθηση έως 5mm και εύρος διήθησης έως 7mm.
T1a1	IA1	Βάθος διήθησης του στρώματος έως 3mm και εύρος διήθησης έως 7mm.
T1a2	IA2	Βάθος διήθησης του στρώματος 3-5mm και εύρος διήθησης έως 7mm.
T1b	IB	Μακροσκοπικά αναγνωρίσιμη καρκινική νόσος ή προκλινική νόσος με διαστάσεις μεγαλύτερες αυτών που ορίζονται στο IA
T1b1	IB1	Κλινικά ορατή νόσος έως 4cm στη μέγιστη διάσταση.
T1b2	IB2	Κλινικά ορατή νόσος πάνω από 4cm στη μέγιστη διάσταση.
T2	II	Καρκίνος τραχήλου που επεκτείνεται εκτός μήτρας αλλά όχι στο πυελικό τοίχωμα ή στο κατώτερο τριτημόριο του κόλπου.
T2a	IIA	Δεν παρατηρείται διήθηση των παραμητρίων
T2a1	IIA1	Κλινικά ορατή νόσος έως 4cm στη μέγιστη διάσταση.
T2a2	IIA2	Κλινικά ορατή νόσος πάνω από 4cm στη μέγιστη διάσταση.
T2b	IIB.	Εμφανής διήθηση παραμητρίων
T3	III	Ο όγκος εκτείνεται έως το πλάγιο πυελικό τοίχωμα και διηθεί έως και το κατώτερο τριτημόριο του κόλπου. Όλες οι περιπτώσεις υδρονέφρωσης ή μη λειτουργικών νεφρών πρέπει να συμπεριλαμβάνονται στο στάδιο III εκτός και εάν οφείλονται σε άλλη αιτία.

T3a	IIIA	Ο όγκος διηθεί το κατώτερο τριτημόριο του κόλπου χωρίς επέκταση στο πλάγιο πυελικό τοίχωμα.
T3b	IIIB	Ο όγκος επεκτείνεται στο πλάγιο πυελικό τοίχωμα και/ή προκαλεί υδρονέφρωση ή μη λειτουργικό νεφρό.
T4	IVA	Η καρκινική νόσος εκτείνεται έξω από την αληθή πύελο ή διηθεί το βλεννογόνο του ορθού ή της ουροδόχου κύστης.
	IVB	Ο όγκος διηθεί απομακρυσμένα όργανα

Εδώ και αρκετά χρόνια έχει αναγνωριστεί η λοίμωξη από τον ιό των ανθρωπίνων κονδυλωμάτων (Human Papilloma Virus-HPV) ως ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου για ανάπτυξη καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Η μετάδοση του ιού πραγματοποιείται συνήθως με τη σεξουαλική επαφή. Ο ιός προσβάλλει τα κύτταρα του τραχήλου της μήτρας και δημιουργεί δυσπλασίες και άλλες προκαρκινικές βλάβες οι οποίες δυνητικά θα εξελιχθούν σε καρκίνο. Το κάπνισμα επίσης παράγει χημικές ουσίες που βλάπτουν τα κύτταρα του τραχήλου της μήτρας και αυξάνουν τις πιθανότητες του καρκίνου. Άλλοι παράγοντες οι οποίοι ενοχοποιούνται είναι η πρόωγη έναρξη της σεξουαλικής ζωής, ο μεγάλος αριθμός ερωτικών συντρόφων, η παρουσία άλλων μεταδιδόμενων σεξουαλικών νοσημάτων και ανοσοανεπάρκειας (ασθενείς με AIDS, ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς) (Benoit MF, Williams-Brown Y, Edwards CL, 2017).

Οι περισσότερες αλλοιώσεις στα τραχηλικά κύτταρα ανιχνεύονται με το τεστ Παπανικολάου ενώ σημαντικό ρόλο στη διάγνωση διαδραματίζει η κολποσκόπηση και η λήψη δείγματος για βιοψία (NSW Cancer Council, 2020).

Ο καρκίνος των ωοθηκών είναι ο καρκίνος που εμφανίζεται στους ιστούς των ωοθηκών και εντοπίζεται στη μία ή και στις δύο ωοθήκες. Υπάρχουν περισσότεροι από 30 διαφορετικοί τύποι καρκίνου της ωοθήκης, που κατατάσσονται ανάλογα με τον τύπο του κυττάρου όπου αρχίζει η κακοήθεια. Διακρίνονται τρεις βασικοί τύποι, ο επιθηλιακός, των βλαστικών κυττάρων και του συνδετικού ιστού. Σε ασθενείς ηλικίας άνω των πενήντα ετών σε πολύ υψηλό ποσοστό (85-90%) πρόκειται για ωοθηκικά επιθηλιακά καρκινώματα. Σπανιότεροι είναι οι όγκοι των βλαστικών κυττάρων (5-10%) που προέρχονται από τα ωοπαραγωγά κύτταρα και είναι πιο συχνά σε γυναίκες νεαρής ηλικίας. Τέλος, σπανιότεροι σε εμφάνιση είναι οι όγκοι του συνδετικού ιστού (5%) οι οποίοι αναπτύσσονται σε όλες τις ηλικιακές ομάδες και αφορά τα ορμονοπαραγωγικά κύτταρα των ωοθηκών. Οι όγκοι αυτοί είναι συνήθως λιγότερο επιθετικοί από άλλους καρκίνους της ωοθήκης (ΕΟΠΕ, 2020). Ο

καρκίνος των ωοθηκών παρότι είναι πιο σπάνιος από άλλες μορφές γυναικολογικών καρκίνων εμφανίζει υψηλή θνησιμότητα (Oats & Abraham, 2005).

Οι ακριβείς μηχανισμοί που οδηγούν στην ανάπτυξη καρκίνου των ωοθηκών δεν έχουν πλήρως περιγραφεί. Το οικογενειακό ιστορικό, η μεγάλη ηλικία και το ιστορικό καρκίνου του μαστού αποτελούν γνωστούς προδιαθεσικούς παράγοντες. Ενώ προστατευτικά φέρεται να λειτουργεί η λήψη αντισυλληπτικών και ο αριθμός των τέκνων. Η διάγνωση δυστυχώς είναι εφικτή σε προχωρημένο στάδιο όπου τα συμπτώματα είναι πιο εμφανή. Αυτά περιλαμβάνουν κοιλιακή διάταση, αίσθημα πληρότητας, διαταραχές των κενώσεων, διαταραχές της ούρησης και αργότερα απώλεια όρεξης, κοιλιακό άλγος και κοιλιακή αιμορραγία ή διαταραχές της έμμηνης ρύσης (ΕΟΠΕ, 2020).

Μια απλουστευμένη μορφή ενός συστήματος σταδιοποίησης του καρκίνου των ωοθηκών περιγράφεται παρακάτω:

- Στάδιο I – Ο καρκίνος εντοπίζεται στη μία ή και στις δύο ωοθήκες.
- Στάδιο II – Ο καρκίνος εντοπίζεται στη μία ή και στις δύο ωοθήκες και έχει διηθήσει άλλα κοντινά όργανα.
- Στάδιο III – Ο καρκίνος έχει διηθήσει όργανα και ιστούς της ευρύτερης κοιλιακής περιοχής και της πυέλου.
- Στάδιο IV – Ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί έξω από την κοιλιακή χώρα και έχει δώσει μεταστάσεις σε απομακρυσμένα όργανα όπως το ήπαρ, οι πνεύμονες ή σε απομακρυσμένους λεμφαδένες (NSW Cancer Council, 2020).

Μια σπανιότερη μορφή καρκίνου των ωοθηκών αποτελούν οι λεγόμενοι χαμηλής δυνητικής κακοήθειας των ωοθηκών. Αυτοί οι όγκοι συνήθως προέρχονται από επιθηλιακά κύτταρα της επιφάνειας των ωοθηκών. Συχνά εμφανίζουν κυσταδενώματα ως συνδυασμού της κυτταρικής επιθηλιακής ατυπίας και αδενοκαρκινωμάτων. Οι όγκοι αυτοί έχουν πολύ καλή πρόγνωση μετά από χειρουργική αφαίρεση και η συχνότητα τους υπολογίζεται σε 15-20% των ωοθηκικών όγκων (Symonds & Symonds, 2004).

Ο καρκίνος του ενδομητρίου είναι ο καρκίνος που αναπτύσσεται στο ενδομήτριο, δηλαδή στον επιθηλιακό ιστό του σώματος της μήτρας. Αποτελεί τη συχνότερη κακοήθεια του γυναικείου γεννητικού συστήματος, κυρίως μετά την εμμηνόπαυση (70-80%). Ο καρκίνος του ενδομητρίου ευδύνεται για σχεδόν το σύνολο των νεοπλασιών του σώματος της μήτρας (95-98%). Η πρόγνωση είναι σχετικά καλή καθώς 3 στις 4 γυναίκες διαγιγνώσκονται σε πρώιμο στάδιο

και η χειρουργική θεραπεία είναι αποτελεσματική. Αυτό αποδεικνύεται από τα υψηλά ποσοστά πενταετούς επιβίωσης είτε πρόκειται για επιφανειακή εντοπισμένη μορφή ή ακόμη και για περιοχική (65-95%) (Symonds & Symonds, 2004).

Στους παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση καρκίνου του ενδομητρίου ανήκουν:

- Η ηλικία άνω των 50 ετών
- Η παχυσαρκία και η κατανάλωση τροφών πλούσιων σε λίπος
- Η λήψη οιστρογόνων ως θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης κατά τη διάρκεια της εμμηνόπαυσης, όταν δεν συνοδεύονται από προγεστερόνη
- Η ατοκία
- Η αρτηριακή υπέρταση και ο σακχαρώδης διαβήτης
- Οι ανωορρηκτικοί κύκλοι
- Η λήψη ταμοξιφαίνης (συνδυαστικά με χρόνια λήψη και μεγαλύτερη ηλικία)
- Το θετικό οικογενειακό ιστορικό για καρκίνο ενδομητρίου, παχέος εντέρου ή ωοθηκών (σύνδρομο Lynch)

Το σύνδρομο Lynch, η αλλιώς ο κληρονομικός μη-πολυποδιακός ορδοκολικός καρκίνος (HNPCC), προκαλείται από μεταλλάξεις στα γονίδια MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 και EPCAM. Οι πρωτεΐνες που παράγονται από αυτά είναι υπεύθυνες για την επιδιόρθωση λαθών στο DNA. Το σύνδρομο Lynch σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου (10-47%), του ενδομητρίου (27-71%), των ωοθηκών (3-20%), του στομάχου (11-19%), των χοληφόρων (2-7%), του ουροποιητικού συστήματος (4-5%) και, σπανιότερα, του δέρματος, του εγκεφάλου και του λεπτού εντέρου. Ο αθροιστικός σχετικός κίνδυνος για εμφάνιση καρκίνου των ωοθηκών για γυναίκες με σύνδρομο Lynch είναι 6% -14%, ενώ ο κίνδυνος καρκίνου των ωοθηκών στο γενικό πληθυσμό είναι περίπου 1,6% (Takeda et al, 2019).

Η συνήθης μορφή εμφάνισης καρκίνου του αιδοίου είναι με τη μορφή επιδερμοειδούς καρκινώματος (90%) στο οποίο προσβάλλεται το πλακώδες επιθήλιο. Κλινικά εμφανίζεται με κνησμό και εμφάνιση οζιδίου συνηθέστερα στα μεγάλα χείλη του αιδοίου. Εξέλκωση και πόνος εμφανίζεται σε προχωρημένη νόσο και συχνά συνοδεύεται από τοπική υπερέκκριση και διόγκωση των επιπολής λεμφαδένων. Η διάγνωση γίνεται κλινικά και επιβεβαιώνεται με βιοψία. Ως μικροδιηθητικό καρκίνωμα του αιδοίου ορίζεται η βλάβη που έχει διάμετρο ≤ 2 cm και ≤ 1 mm διήθηση του στρώματος (Holschneider & Berek 2007).

Η σταδιοποίηση της νόσου είναι χειρουργική (Moore et al 2009; Sznurkowski et al 2013). Κακός προγνωστικός παράγοντας είναι η επέκταση του όγκου πέρα από το αιδοίο και το περίνεο. Σπανιότερα εμφανίζεται στο αιδοίο ακροχορδονώδες καρκίνωμα (2%) το οποίο έχει την ικανότητα να επεκτείνεται τοπικά, να υποτροπιάζει συχνά αλλά σπάνια δίνει μεταστάσεις. Ανάλογη συχνότητα (περίπου 2%) εμφανίζει και το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα του αιδοίου. Πιο συχνή είναι η εμφάνιση μελανώματος (5-10%) ως πρωτοπαθής αιδοϊκή νεοπλασματική βλάβη (Arenbergerová et al 2013).

1.2. Επιδημιολογικά δεδομένα

Η συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου και η σχετική θνησιμότητα αυξάνονται με ταχείς ρυθμούς σε όλο τον κόσμο. Οι λόγοι είναι πολυπαραγοντικοί αλλά αντικατοπτρίζουν τόσο τη γήρανση και την αύξηση του πληθυσμού, καθώς και αλλαγές στον επιπολασμό και τη διασπορά των παραγόντων κινδύνου για τον καρκίνο, αρκετά από τα οποία συνδέονται με τις περιβαλλοντικές συνθήκες και την κοινωνικοοικονομική ανάπτυξη (Maule & Merletti, 2012; Ferlay et al, 2018).

Διεθνώς στις γυναίκες, ο καρκίνος του μαστού είναι η πιο συχνή διάγνωση καρκίνου και κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο, που ακολουθείται από τον ορθοκολικό και τον καρκίνο του πνεύμονα αναφορικά με τη συχνότητα. Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας κατέχει την τέταρτη θέση τόσο για την επίπτωση όσο και τη θνησιμότητα. Ωστόσο, υπάρχουν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στα κράτη αλλά και σε τοπικές περιφέρειες, ανάλογα με το βαθμό της οικονομικής ανάπτυξης και του τρόπου ζωής (Bray et al, 2018).

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι ο τέταρτος σε σειρά συχνότητας εμφάνισης καρκίνος στο γυναικείο πληθυσμό με κατά προσέγγιση 570.000 νέες περιπτώσεις το 2018. Αυτές αντιστοιχούν στο 6,6% όλων των μορφών καρκίνου στις γυναίκες. Η εκτιμώμενη ηλικιακή τυποποιημένη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του τραχήλου της μήτρας ήταν 13,1 ανά 100 000 γυναίκες παγκοσμίως και ήταν ευρέως διαδεδομένη μεταξύ των χωρών, με ποσοστά που κυμαίνονταν από λιγότερα από 2 έως 75 ανά 100 000 γυναίκες. Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας ήταν η κύρια αιτία θανάτου που σχετίζεται με τον καρκίνο στις γυναίκες στην ανατολική, δυτική, μεσαία και νότια Αφρική. Η υψηλότερη επίπτωση εκτιμήθηκε στο Eswatini, με περίπου το 6,5% των γυναικών να αναπτύξουν καρκίνο του τραχήλου της μήτρας πριν από την ηλικία των 75 ετών. Η Κίνα και η Ινδία εμφανίζουν σημαντικό αριθμό νέων

κρουσμάτων, με 106.000 περιπτώσεις στην Κίνα και 97.000 περιπτώσεις στην Ινδία και αντίστοιχα 48.000 θανάτους στην Κίνα και 60.000 θανάτους στην Ινδία. Σε παγκόσμιο επίπεδο, η μέση ηλικία στη διάγνωση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας ήταν 53 έτη, που κυμαίνονταν από 44 έτη (Βανουάτου) έως 68 έτη (Σιγκαπούρη). Η παγκόσμια μέση ηλικία θανάτου από τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας ήταν 59 έτη, κυμαινόμενη από 45 έτη (Βανουάτου) έως 76 έτη (Μαρτινίκα). Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας κατατάσσεται στους τρεις πρώτους καρκίνους που επηρεάζουν τις γυναίκες ηλικίας κάτω των 45 ετών σε 146 (79%) από τις 185 χώρες που αξιολογήθηκαν. (Arbyn et al, 2020).

Εμφανίζεται μια σημαντική ανακατανομή αναφορικά με τη θνητότητα της νόσου, καθώς το σχεδόν το 90% των θανάτων από καρκίνο του τραχήλου της μήτρας εμφανίστηκαν σε χώρες με χαμηλό και μεσαίο εισόδημα. Διεθνώς υπολογίζεται ότι είχαμε 311.000 θανάτους από τη νόσο το 2018. Η προφανής αιτιολογική εξήγηση είναι η μειωμένη πρόσβαση σε πρώιμο στάδιο σε κατάλληλες υπηρεσίες υγείας και η μειωμένη εφαρμογή προγραμμάτων πρόληψης. Το υψηλό ποσοστό θνησιμότητας από τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας παγκοσμίως θα μπορούσε να μειωθεί μέσω μιας συνολικής προσέγγισης που περιλαμβάνει πρόληψη, έγκαιρη διάγνωση, αποτελεσματικά προγράμματα διαλογής και θεραπείας. Ειδικά για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας η πρόληψη μέσω εμβολιασμού για τον HPV αναμένεται ότι θα μειώσει δραστικά την συχνότητα εμφάνισης του (WHO, 2020).

Όμως η επιδημιολογία του καρκίνου του τραχήλου εμφανίζει διαχρονικά αυξημένη συχνότητα. Για παράδειγμα σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO) μόνο το 2012 καταγράφηκαν 528.000 νέες περιπτώσεις εμφάνισης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και 266.000 θάνατοι από αυτόν τον καρκίνο, αντιπροσωπεύοντας το 7,5% του συνόλου των θανάτων από καρκίνο στις γυναίκες. Το μεγαλύτερο ποσοστό παγκοσμίως των περιπτώσεων του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας (περίπου το 85%) εμφανίζεται σε λιγότερο αναπτυγμένες γεωγραφικές περιοχές, στις οποίες εμφανίζεται και περίπου το 12% όλων των γυναικολογικών καρκίνων παγκοσμίως (WHO, 2020). Στις ανεπτυγμένες χώρες όπου εφαρμόζονται αποτελεσματικά προγράμματα πρόληψης και τακτικού ελέγχου φαίνεται ότι τα τυποποιημένα ποσοστά επίπτωσης μειώνονται. Χαρακτηριστικά οι Alves et al (2010) αναφέρουν πτωτική τάση στην εμφάνιση του τραχήλου της μήτρας η οποία υπολογίστηκε ότι μειώθηκε από 21,2 ανά 100.000 το 1966 σε 7,6 ανά 100.000 γυναίκες το 2006. Αντίθετα, στα υποανάπτυκτα κράτη συνεχίζουμε να έχουμε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης της νόσου και παράλληλα και αυξημένη θνητότητα

(Alves et al.,2010). Σύμφωνα με τους Castanon et al (2013) ο συστηματικός προληπτικός προσυμπτωματικός έλεγχος (screening) για τον HPV θα μπορούσε να ελαττώσει τη συχνότητα του τραχηλικού καρκίνου περισσότερο από 4 περιπτώσεις στις 100.000 γυναίκες τον χρόνο (Castanon et al 2013).

Ο επιδηλιακός καρκίνος, που αποτελεί την συντριπτική πλειοψηφία του καρκίνου των ωοθηκών, καθώς εννέα στους δέκα κακοήδεις όγκους των ωοθηκών είναι επιδηλιακής προέλευσης. Η συχνότητα του επιδηλιακού ωοθηκικού καρκίνου αυξάνεται με την ηλικία. Η μέση ηλικία εμφάνισης είναι τα 60 έτη και ο μέσος κίνδυνος ανάπτυξης του καρκίνου αυτού είναι περίπου 1:70, ενώ ο μέσος κίνδυνος θνησιμότητας από τον καρκίνο αυτό είναι περίπου 1:100. Μεσοσταθμικά υπολογίζεται ότι έχουμε περίπου 200.000 νέες περιπτώσεις καρκίνου των ωοθηκών ετησίως σε όλο τον κόσμο. Χαρακτηριστικά το 2012 καταγράφηκαν 239.000 νέες περιπτώσεις παγκοσμίως και 152.000 θάνατοι σχετιζόμενοι με αυτόν τον καρκίνο (Siegel et al, 2013).

Συγκριτικά ο καρκίνος των ωοθηκών έχει το υψηλότερο ποσοστό θνησιμότητας από όλους τους καρκίνους του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος λόγω της απουσίας συμπτωμάτων στα πρώτα στάδια αλλά και της έλλειψης διαγνωστικών τεστ. Υπολογίζεται ότι 75-80% των ασθενών επιβιώνουν ένα έτος μετά τη διάγνωση ενώ η πενταετής επιβίωση υπολογίζεται μεταξύ 30% έως 50% (Herrinton et al 2007).

Ο καρκίνος του ενδομητρίου είναι από τις συχνότερες μορφές γυναικολογικού καρκίνου. Στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής η συχνότητα του υπολογίζεται περίπου στο 6% όλων των νεοδιαγνωσθέντων καρκίνων στις γυναίκες. Η πρόγνωση είναι σχετικά καλή καθώς το 73% των περιπτώσεων διαγιγνώσκεται σε πρώιμο στάδιο όπου συνήθως το χειρουργείο αρκεί ως θεραπευτική παρέμβαση. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO) μόνο το 2012 καταγράφηκαν 320.000 νέες περιπτώσεις εμφάνισης του καρκίνου του ενδομητρίου και 76.000 σχετιζόμενοι θάνατοι.

Η μέση ηλικία στη συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων (70-80%) εμφανίζεται μετά την εμμηνόπαυση, με μέση ηλικία διάγνωσης που κυμαίνεται από τα 58 έως τα 62 έτη. Η ενδογενής ή η εξωγενής μονομερής επίδραση των οιστρογόνων στο επιθήλιο, δηλαδή χωρίς την αντισταθμιστική επίδραση της προγεστερόνης, θεωρείται ο κυριότερος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη καρκίνου του ενδομητρίου. Η πλειοψηφία εμφανίζεται σε αναπτυγμένες γεωγραφικές περιοχές σε ποσοστό κατά μέσο όρο περίπου 12,9/100.000 γυναίκες ετησίως.

Η επίπτωση καθώς και η θνησιμότητα του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας στη χώρα μας εκτιμάται ότι είναι ανάμεσα στις χαμηλότερες της Ευρώπης. Η επίπτωση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας ανερχόταν το 1991 σε 9,55/100.000 κατοίκους και η θνησιμότητα σε 2,27/100.000 σύμφωνα με τον Eucan, ενώ σύμφωνα με στοιχεία του Clobocan για το 2008 η επίπτωση στην χώρα μας ανερχόταν σε 7,7/100.000 και η θνησιμότητα 2,5/100.000(Netter, 2009).

Σήμερα, σύμφωνα με τα δεδομένα που δημοσίευσε ο Διεθνής Οργανισμός Ερευνας για τον Καρκίνο (International Agency for Cancer Research - IARC) του Π.Ο.Υ. εκτιμάται ότι στη χώρα μας το 2018 είχαμε 28468 νέες περιπτώσεις καρκίνου σε γυναίκες, με τον καρκίνο του μαστού να εμφανίζει τη μεγαλύτερη συχνότητα (n=7734, 27.2%) και τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας να αποτελεί την τρίτη σε συχνότητα εντόπιση στις γυναίκες (N=2262, 7,9%). Αντίστοιχα υπολογίστηκε η ετήσια θνητότητα με τον καρκίνο του μαστού στις γυναίκες να αποτελεί τη δεύτερη αιτία θανάτου από καρκίνο (6,6%), τον καρκίνο των ωοθηκών στη 12η θέση (1,8%) και τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας στη 16η θέση (1,2%).

Κεφάλαιο 2. Νεοπλασίες του μαστού.

2.1. Κλινική ταξινόμηση

Ο όρος καρκίνος του μαστού αναφέρεται στην ανάπτυξη κακοήδους νεοπλασίας στην ευρύτερη περιοχή του μαστού. Αποτελεί τη συχνότερη μορφή γυναικείου καρκίνου στις ανεπτυγμένες χώρες (Jemal et al, 2011). Ο καρκίνος του μαστού δημιουργείται από κύτταρα που εντοπίζονται στους πόρους ή τα λόβια του μαστού. Επιθηλιακά κύτταρα των πόρων ή των λοβίων μπορεί να αναπτυχθούν ανεξέλεγκτα και να εξελιχθούν σε καρκίνο. (NSW, 2020). Τα νεοπλασματικά αυτά κύτταρα εμφανίζουν την ικανότητα διήθησης σε γειτονικούς ιστούς, είτε μεταφοράς μέσω αιματογενούς ή λεμφογενούς διασποράς σε απομακρυσμένους ιστούς με αποτέλεσμα τις μεταστάσεις. Η αιτιολογία του καρκίνου του μαστού είναι πολυπαραγοντική με τη συμβολή βιολογικών, γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Ένας μικρός αριθμός καρκίνων του μαστού (περίπου 5% ή 1 στους 20) μπορεί να προκληθεί από κληρονομική γονιδιακή βλάβη (NSW, 2020).

Αναφορικά με τους τύπους διακρίνεται σε πορογενή καρκίνο, που προέρχεται από τα κύτταρα των γαλακτοφόρων πόρων και λοβιακό καρκίνο που προέρχεται από τα κύτταρα των λοβίων. Διακρίνεται σε διηθητικό και μη διηθητικό ή *in situ*. Ο πρώτος έχει την ικανότητα να δίνει μεταστάσεις, ενώ ο δεύτερος τύπος θεωρείται αρχόμενος και δυνητικά δε δίνει μεταστάσεις.

Οι κακοήδεις όγκοι του μαστού είναι συνήθως επιθηλιακοί (αδενοκαρκινώματα) και σπανιότερα μη επιθηλιακοί (σαρκώματα κ.λπ.). Τα αδενοκαρκινώματα παρουσιάζουν ποικιλία προέλευσης με πιο συχνά το διηθητικό πορογενές αδενοκαρκίνωμα (πάνω από 50%) ή ο συνδυασμός διηθητικού πορογενούς αδενοκαρκινώματος με άλλο τύπο αδενοκαρκινώματος (περίπου 25%). Η νόσος του Paget συνοδεύει συνήθως το διηθητικό πορογενές καρκίνωμα και πρόκειται για διήθηση της επιδερμίδας της θηλής από καρκινωματώδη κύτταρα. Σπανιότερα μπορεί να εμφανιστεί αδενοκυστικό καρκίνωμα, το οποίο μετά από χειρουργική αφαίρεση έχει καλή πρόγνωση. Άλλες λιγότερο συχνές μορφές του καρκίνου του μαστού είναι η φλεγμονώδης νεοπλασία (1%-3%) και ο φυλλοειδής όγκος, το αγγειοσάρκωμα και άλλες σπάνιες μορφές.

Οι συχνότερες μορφές επιθηλιακού καρκίνου του μαστού είναι:

- Πορογενές *in situ*: Κακοήδης νεοπλασία περιορισμένη εντός των γαλακτοφόρων πόρων χωρίς διήθηση της βασικής μεμβράνης και του συνδετικού ιστού (25 – 30%)
- Λοβιδιακό *in situ* (1%) Lobular Intraepithelial Neoplasia: L.I.N.

- Διηθητικό πορογενές (60-80%), διηθητικό καρκίνωμα του μαστού
- Διηθητικό λοβιδιακό: (10%) η εξέλιξή του οδηγεί σε σπανίου τύπου μεταστάσεις (ωοθήκης, περιτοναίου, μηνίγγων και οφθαλμών)
- Διηθητικό βλεννώδες: 2% των περιπτώσεων. Καλής πρόγνωσης.
- Διηθητικό θηλώδες: 5% των περιπτώσεων.
- Διηθητικό μυελοειδές: 4% των περιπτώσεων.
- Διηθητικό σωληνώδες: 1-3%. Συνήθως grade 1, καλής πρόγνωσης.
- Νόσος του Paget: Συνήθως συνυπάρχει με πορογενές καρκίνωμα

Πολύ σπάνια μπορεί να εμφανιστούν μη επιθηλιακοί τύποι καρκίνου του μαστού με τη μορφή σαρκωμάτων με κακή πρόγνωση ή λεμφωμάτων.

Η κλινική εικόνα του καρκίνου του μαστού σχετίζεται με την ψηλάφηση ογκιδίου ή μάζας. Συχνά όμως η εισολκή της θηλής, η υφή πορτοκαλιού του δέρματος ή η παρουσία εκκρίματος από τη θηλή μπορεί να αποτελούν το πρώτο κλινικό εύρημα. Η σταδιοποίηση του μαστικού καρκίνου είναι κυρίως κλινική και στηρίζεται στον συνδυασμό του μεγέθους του όγκου (Tumor-T), της ύπαρξης ή όχι περιοχικών λεμφαδενικών μεταστάσεων (Node-N) και της ύπαρξης ή όχι μακρινών μεταστάσεων (Metastasis-M).

Επεξήγηση σταδίων

- Μέγεθος Όγκου Στάδιο 0: Αφορά μη διηθητική κακοήθεια.
- Στάδιο I: Χωρίζεται σε δυο υποκατηγορίες:
 - Στάδιο Ia: Η διάμετρος του όγκου είναι μέχρι 2 εκ. και έχει αρνητικό λεμφαδένα φρουρό.
 - Στάδιο Ib: Η διάμετρος του όγκου μέχρι 2 εκ. και υπάρχει μικρομετάσταση (0,2mm-2mm) στον λεμφαδένα φρουρό.
- Στάδιο IIa: Ο όγκος έχει διάμετρο μέχρι 2 εκ. και θετικό για μετάσταση φρουρό λεμφαδένα ή ο όγκος έχει διάμετρο 2-5 εκ. με αρνητικό φρουρό λεμφαδένα.
- Στάδιο IIb: Όγκος 2-5 εκ. με μικρομετάσταση στον λεμφαδένα φρουρό ή όγκος 2-5 εκ. με 1-3 θετικούς λεμφαδένες ή όγκος μεγαλύτερος από 5 εκ. με αρνητικό λεμφαδένα φρουρό.
- Στάδιο IIIa: Όγκος ανεξάρτητου μεγέθους με 4-9 θετικούς μασχαλιαίους λεμφαδένες ή όγκος μεγαλύτερος των 5 εκ. με μικρομετάσταση στον λεμφαδένα φρουρό ή όγκος μεγαλύτερος από 5 εκ. με 1-3 θετικούς μασχαλιαίους λεμφαδένες.

- Στάδιο IIb: Όγκος ανεξάρτητου μεγέθους με διήθηση του θωρακικού τοιχώματος ή του δέρματος του μαστού (συμπεριλαμβάνεται και ο φλεγμονώδης καρκίνος μαστού) ή διήθηση σε περισσότερους από 9 λεμφαδένες.
- Στάδιο IIc: Διήθηση δέρματος ή θωρακικού τοιχώματος ΚΑΙ μετάσταση σε 10 ή περισσότερους μασχαλιαίους λεμφαδένες ή μετάσταση σε υπερκλείδιους λεμφαδένες.
- Στάδιο IV: Διηθητική κακοήθεια μαστού και μετάσταση σε άλλο όργανο του σώματος.

Για την πρόγνωση της νόσου χρησιμοποιείται σήμερα η τροποποιημένη κατά Elston και Ellis μέθοδος Nottingham του αρχικού κατά Bloom και Richardson συστήματος. Η μέθοδος περιλαμβάνει την εκτίμηση τριών στοιχείων της μορφολογίας του όγκου: το σχηματισμό σωληναρίων, τη μορφολογία των πυρήνων και τον αριθμό των μιτώσεων. Κάθε στοιχείο αξιολογείται από 1 έως 3. Το συνολικό άθροισμα των τριών παραγόντων αντικατοπτρίζει τον ιστολογικό βαθμό κακοήθειας. Ο βαθμός κακοήθειας είναι σημαντικός δείκτης επιβίωσης των ασθενών με καρκίνο μαστού. Ασθενείς με βαθμό κακοήθειας 1 έχουν 85% πιθανότητα δεκαετούς επιβίωσης σε αντίθεση με τις ασθενείς με βαθμό κακοήθειας 3, όπου το ποσοστό είναι μικρότερο του 45%.

2.2. Επιδημιολογικά δεδομένα

Ο καρκίνος του μαστού είναι ο συχνότερος καρκίνος και η κύρια αιτία θανάτου που σχετίζεται με τον καρκίνο μεταξύ των γυναικών παγκοσμίως. Η συχνότητα διάγνωσης του καρκίνου του μαστού σε πρώιμο στάδιο αυξήθηκε σημαντικά τις δεκαετίες του 80 και του 90 εξαιτίας της αύξησης χρήσης της μαστογραφίας για τη διάγνωση του καρκίνου του μαστού. Ειδικά σε γυναίκες οι οποίες ήταν μεγαλύτερης ηλικίας των 50 ετών. Η αύξηση ήταν εντυπωσιακή από 7 περιπτώσεις ανά 100000 το 1980 σε 83 ανά 100000 το 2008. Από τις αρχές της δεκαετίας του 1990, σημειώθηκε πτωτική τάση στη θνησιμότητα. Κατά την περίοδο 2010-2014, η τάση αυτή μειώθηκε ετησίως κατά μέσο όρο 1,6%, ενώ την ίδια περίοδο η επίπτωση αυξήθηκε ελαφρά κατά μέσο όρο 0,3% ετησίως (Hiatt & Brody, 2018).

Το 2016, στην Ευρωπαϊκή Ένωση των 28 μελών κρατών, 97 χιλιάδες άνθρωποι πέθαναν από καρκίνο του μαστού. Από αυτούς 1200 ήταν άνδρες και η συντριπτική πλειοψηφία (95.800) ήταν γυναίκες. Η συνολική θνητότητα του καρκίνου του μαστού ήταν περίπου 7% ανεξάρτητα φύλου, όμως στις γυναίκες ο καρκίνος του μαστού αντιπροσώπευε το 15,6% του συνόλου των θανάτων από καρκίνο. Μεταξύ των κρατών μελών της ΕΕ, τα υψηλότερα τυποποιημένα ποσοστά θανάτου για τον καρκίνο του μαστού μεταξύ των γυναικών καταγράφηκαν στη Γερμανία (40,4 ανά 100 000 κατοίκους) και στην Ιρλανδία (40,3 ανά 100 000 κατοίκους), ακολουδούμενη από την Ουγγαρία και τη Σλοβακία, ακριβώς κάτω από 40 ανά 100 000 κατοίκους. Σε επτά κράτη μέλη της ΕΕ καταγράφονται τυποποιημένα ποσοστά θνησιμότητας για τον καρκίνο του μαστού, που ήταν κάτω από 30 ανά 100 000 κατοίκους: Τσεχία, Κύπρος, Πολωνία, Πορτογαλία, Φινλανδία, Σουηδία και με το χαμηλότερο ποσοστό καταγράφεται στην Ισπανία (23,6 ανά 100 000 κατοίκους) (Eurostat, 2019)

Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί το συχνότερο καρκίνο στις γυναίκες παγκοσμίως, με 1.671.000 νέα περιστατικά το 2012. Μία στις εννιά περίπου γυναίκες θα εμφανίσει καρκίνο μαστού κατά τη διάρκεια της ζωής της. Η επίπτωση είναι υψηλότερη σε περιοχές όπως η Βόρεια Αμερική, Αυστραλία, καθώς και στη Βορειοδυτική Ευρώπη. Η συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού αυξάνει με την αύξηση της ηλικίας, και εμφανίζεται κυρίως μετά την ηλικία των 50, με μέση ηλικία τα 60-62 έτη. Τα προεμμηνοπαυσιακά χρόνια χαρακτηρίζονται από μεγαλύτερο ρυθμό αύξησης της επίπτωσης της νόσου, με ετήσια αύξηση 8-9% ανά έτος, ο οποίος όμως πέφτει στο 2-3% ανά έτος μετά την εμμηνόπαυση.

Η εκτιμώμενη συχνότητα εμφάνισης και θνησιμότητας του καρκίνου του μαστού μεταξύ των γυναικών στην Ελλάδα για το 2012 ήταν 58,6 και 21,0 ανά 100000, αντίστοιχα, και ήταν η κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο μεταξύ των Ελληνίδων. Αντίστοιχα η πρόβλεψη για το 2018 ήταν 69,3 και 13,5 ανά 100000, που υποδεικνύει την αυξημένη ικανότητα διάγνωσης αλλά και αύξηση της επίπτωσης και από την άλλη την μείωση της θνητότητας (Dafni et al, 2010; Ferlay et al, 2013; IARC, 2020).

Σε παγκόσμιο επίπεδο τις τελευταίες δύο δεκαετίες έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος στην ευαισθητοποίηση, τον έλεγχο και τη μοριακή κατανόηση του καρκίνου του μαστού. Παρόλα αυτά, το 6-10% όλων των γυναικών εξακολουθούν να διαγιγνώσκονται με απομακρυσμένες ή και 30% με επιχώριες λεμφαδενικές μεταστάσεις. Επιπλέον, εκτιμάται ότι το 20-50% των γυναικών που έχουν διαγνωστεί με καρκίνο του μαστού σε πρώιμο στάδιου θα αναπτύξουν τελικά μεταστατική νόσο (Lu et al, 2009; Bonotto et al, 2014).

Ενώ το ποσοστό πενταετούς επιβίωσης για τους ασθενείς με διάγνωση τοπικής νόσου είναι 98,8%, ο ρυθμός μειώνεται στο 85,2% μεταξύ των γυναικών που έχουν διαγνωστεί με λεμφαδενική διήθηση και στο 26,3% για εκείνους που διαγνώστηκαν με μεταστάσεις. Η ηλικία κατά τη διάγνωση θεωρείται ένας από τους κύριους προγνωστικούς παράγοντες επιβίωσης (Bonotto et al, 2014; Fitzmaurice et al, 2017).

Κεφάλαιο 3. Περιβάλλον και καρκίνος

Η επίδραση του περιβάλλοντος έχει σημαντικές επιπτώσεις στην ανθρώπινη υγεία και ευημερία. Ωστόσο, ο αντίκτυπος αυτός είναι δύσκολο να προσδιοριστεί ποσοτικά αφενός επειδή η επίδραση διαφέρει μεταξύ των πληθυσμών αλλά και εξαιτίας σημαντικών περιορισμών στην υπάρχουσα μεθοδολογία για την εκτίμηση της αιτιώδους σχέσης μεταξύ περιβάλλοντος και υγείας ή πυροδότησης μιας νόσου. Το περιβάλλον περιλαμβάνει γενικά όλους τους σχετικούς με την υγεία παράγοντες που δεν είναι γενετικοί και συνήθως αποκλείει συμπεριφορικούς ατομικούς παράγοντες, έναν ορισμό που θα υιοθετήσουμε εδώ, δηλαδή μη γενετικούς παράγοντες που δεν σχετίζονται αποκλειστικά με ατομικές συμπεριφορές. Δυστυχώς όμως στην εποχή μας η επίδραση του περιβάλλοντος δημιουργεί ανισότητες ακόμη και σε θέματα πρόκλησης της νόσου (Whitme et al, 2015; Vineis & Fecho, 2018).

Ο καρκίνος θα μπορούσε να χαρακτηριστεί διαχρονική νόσος όμως τα στοιχεία επιπολασμού της θα μπορούσαν να την χαρακτηρίσουν ως τη νόσο του 21^{ου} αιώνα. Παρά τις σημαντικές εξελίξεις στη διάγνωση και θεραπεία των διαφόρων μορφών καρκίνου, η φύση της ασθένειας και η πολυπαραγοντική αιτιολογία της, την καθιστούν απρόβλεπτη και με αδιάκριτη δράση. Ακόμη και μια επιφανειακή ανάλυση των επιδημιολογικών μελετών διεθνώς υποδηλώνει ότι το 80-90% των καρκίνων έχει περιβαλλοντική αιτιολογία και κατά συνέπεια μπορεί να ελεγχθεί (Vineis & Fecho, 2018).

Αυτοί οι περιβαλλοντικοί παράγοντες περιλαμβάνουν επιλογές που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής όπως το κάπνισμα, την κατανάλωση αλκοόλ, τη διατροφή, την μειωμένη σωματική άσκηση, την έκθεση στο ηλιακό φως και τη σεξουαλική συμπεριφορά. Άλλοι παράγοντες περιλαμβάνουν την έκθεση σε συγκεκριμένες χημικές ή φαρμακευτικές ουσίες, ορμόνες, ακτινοβολία, μικροβιακούς ή βιολογικούς παράγοντες και χημικές ενώσεις που μπορεί να υπάρχουν στον αέρα, στο νερό, στα τρόφιμα και στο χώρο εργασίας.

Η διερεύνηση των πιθανών μηχανισμών καρκινογένεσης αποτελεί βασική προϋπόθεση για την αναγνώριση και εκτίμηση των παραγόντων κινδύνου, στοχεύοντας στην πρόληψη και την αποτελεσματική θεραπεία. Σε αυτό το σημείο θα πρέπει να αναγνωρίσουμε ότι συνειδητά σε σημαντικό βαθμό διαμορφώνουμε τόσο το περιβάλλον μας όσο και τις προτιμήσεις και συνήθειες μας. Η έκθεση μας στο περιβάλλον ξεκινά ήδη από την ενδομήτριο ζωή. Η διερεύνηση της ανθρώπινης καρκινογένεσης είναι τόσο σύνθετη καθώς πρέπει να συσχετίσει παράγοντες που σχετίζονται όχι απλά με το περιβάλλον στο

οποίο διαβιούμε αλλά κυρίαρχα να εξετάσει την αλληλεπίδραση των περιβαλλοντικών παραγόντων με τις ατομικές επιλογές, τον βαθμό έκθεσης, τις συνήθειες και τις προτιμήσεις μας. Οι διαφορετικές προτιμήσεις όσον αφορά τη φυσική δραστηριότητα, τις σεξουαλικές συνήθειες, τη χρήση καπνού, την κατανάλωση οινοπνευματωδών ποτών και φαρμακευτικών ουσιών, τη διατροφή και η ποικίλη έκθεση σε λοιμογόνους παράγοντες, σε περιβαλλοντικούς ρύπους και επαγγελματικούς κινδύνους αποτελούν μια ιδιαίτερη πρόκληση για τους ερευνητές. Αυτό που θα πρέπει να είναι ξεκάθαρο είναι ότι ένας παράγοντας για να θεωρηθεί ότι έχει ειδική καρκινογόνο δράση στον άνθρωπο, θα πρέπει έγκυρες επιδημιολογικές μελέτες να παρέχουν επαρκή στοιχεία που να τον ενοχοποιούν για καρκινογένεση στο ανθρώπινο είδος.

Η καρκινογένεση είναι μια διαδικασία πολλαπλών βημάτων που περιλαμβάνει την έναρξη, την ανάπτυξη και την εξέλιξη του όγκου. Οι καρκινικοί παράγοντες ενδέχεται να δρουν ατομικά ή συνεργικά σε ένα ή περισσότερα βήματα της καρκινογένεσης. Άλλωστε σήμερα αναγνωρίζουμε ότι η καρκινογενεση είναι μια σύνθετη διαδικασία που περιλαμβάνει αλληλεπιδράσεις μεταξύ γονιδιώματος, διατροφής, τρόπου ζωής και έκθεσης σε περιβαλλοντικούς παράγοντες. Από την άλλη υπάρχει ένας σημαντικός αριθμός αμυντικών μηχανισμών που ενισχύουν την ανθεκτικότητα του ανθρώπινου σώματος. Τα κατασταλτικά ογκογονίδια, η εκλεκτική απόπτωση, η ρύθμιση της κυτταρικής διαίρεσης, η μορφολογία των ιστών, οι μηχανισμοί επιδιόρθωσης της αντιγραφής, η ανοσολογική ανταπόκριση είναι μόνο μερικά χαρακτηριστικά παραδείγματα (DeGregori 2011, Reinhardt & Schumacher 2012, Campisi 2013). Όμως η εμφάνιση μεταλλάξεων και τα γενετικά «λάθη» είναι συνυφασμένα με την ίδια την εξέλιξη της ζωής και η επίδραση του περιβάλλοντος δρα καταλυτικά στην προαγωγή ή τη καταστολή της νεοπλασίας (Aktipis et al., 2015).

Δεδομένου αυτού του πολύπλοκου μοντέλου καρκινογένεσης, οι απλοί υπολογισμοί των κλασμάτων του καρκίνου που αποδίδονται σε μεμονωμένους παράγοντες είναι παραπλανητικοί. Οι αιτιολογικοί παράγοντες δρουν πάντοτε διαμέσου σύνθετων αλληλεπιδράσεων που δρουν σε πολλαπλά επίπεδα και κλίμακες. Υπάρχουν παράγοντες, όπως ο καπνός του τσιγάρου, που δρα καταλυτικά στην εμφάνιση καρκίνου αλλά υπάρχουν πολυάριθμοι παράγοντες που ως μονάδα μπορεί να είχε μικρή ή μέτρια επίδραση αλλά συνεργικά μπορεί να αποτελέσει σημαντική απειλή για την υγεία σε επίπεδο ατόμου ή ακόμη και δημόσιας υγείας. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι νόσοι ή παθοφυσιολογικές διαταραχές που επηρεάζουν την ανθεκτικότητα του ανθρώπινου οργανισμού στην καρκινογένεση. Για παράδειγμα, σύνδρομα ανοσοεπάρκειας, ορμονικές

διαταραχές, ελλείψεις γονιδίων κτλ, κάνουν τα άτομα που φέρουν το παθολογικό γονιδίωμα πιο ευάλωτα στον καρκίνο (McAloose & Newton 2009).

Ενας από τους τρόπους με τους οποίους οι επιστήμονες έχουν αποδείξει ότι τα γονίδια διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του καρκίνου είναι από τη μελέτη ορισμένων σπάνιων οικογενειών, όπου μέλη της οικογένειας για αρκετές γενιές αναπτύσσουν παρόμοιους καρκίνους. Φαίνεται ότι αυτές οι οικογένειες περνούν σε ένα τροποποιημένο γονίδιο που φέρει μαζί του μια μεγάλη πιθανότητα να ευνοήσει την εμφάνιση συγκεκριμένου τύπου καρκίνου. Αρκετά γονίδια που αυξάνουν σημαντικά την πιθανότητα ενός ατόμου να αναπτύξει συγκεκριμένους καρκίνους (π.χ. κόλον, στήθος και ωοθήκες) έχουν ταυτοποιηθεί. Μόνο ένα πολύ μικρό ποσοστό ατόμων στο γενικό πληθυσμό έχει μη φυσιολογικά αντίγραφα αυτών των γονιδίων. Οι καρκίνοι που προκαλούνται από αυτά τα γονίδια, γνωστοί ως οικογενείς καρκίνοι, αντιπροσωπεύουν μόνο το 2 έως 5 τοις εκατό όλων των καρκίνων.

Συνεπώς οι γονιδιακές αλλοιώσεις μπορούν να συμβάλλουν στην καρκινογένεση επηρεάζοντας την άμυνα ή την ευαισθησία σε περιβαλλοντικούς καρκινογόνους παράγοντες. Από την άλλη θα πρέπει να είμαστε προσεκτικοί κατά τη διερεύνηση πιθανών τέτοιων συσχετίσεων καθώς τα υψηλότερα ποσοστά καρκίνου στα μέλη μιας οικογένειας να μη σχετίζονται με γονιδιακό υπόβαθρο αλλά με κοινές περιβαλλοντικές εκθέσεις (ακτινοβολία, διατροφή, χημικές ουσίες κα). Ο τύπος έκθεσης, η διάρκεια έκθεσης και η συνέργεια αποτελούν προσδιοριστές της τελικής απόκρισης. Για παράδειγμα, η διατροφή, η κατανάλωση αλκοόλ και ορισμένα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τα επίπεδα χημικών ουσιών στο σώμα που διασπούν τις ουσίες που προκαλούν καρκίνο.

Συνεπώς, λόγω της πολυσύνθετης αλληλεπίδρασης διαφόρων παραγόντων, δεν είναι εύκολο να προβλεφθεί εάν μια συγκεκριμένη περιβαλλοντική έκθεση θα προκαλέσει σε ένα συγκεκριμένο άτομο την ανάπτυξη καρκίνου ή όχι. Υπάρχουν συγκεκριμένα πρότυπα γονιδιακών μεταβολών και περιβαλλοντικών εκθέσεων που κάνουν τους ανθρώπους πιο ευαίσθητους ή πιο ανθεκτικούς στον καρκίνο. Ένας από τους δύσκολους τομείς της έρευνας σήμερα προσπαθεί να εντοπίσει τους μοναδικούς συνδυασμούς αυτών των παραγόντων που εξηγούν γιατί ένα άτομο θα αναπτύξει καρκίνο και ένα άλλο δεν θα το κάνει (NIH, NCI & NIEHS, 2003).

Η έκθεση στους καρκινογόνους παράγοντες από τα προϊόντα καπνού αντιπροσωπεύει περίπου το ένα τρίτο όλων των θανάτων από καρκίνο στις Ηνωμένες Πολιτείες κάθε χρόνο. Το κάπνισμα τσιγάρων, πούρων και καπνού μέσω πίπας, ο καπνός μάσησης, ο καπνός και η έκθεση στον καπνό του

περιβάλλοντος (ETS ή παθητικό κάπνισμα) συνδέονται με αυξημένους κινδύνους για τον καρκίνο. Το κάπνισμα συνδέεται με καρκίνους του πνεύμονα, του στόματος, της ουροδόχου κύστης, του κόλου, του νεφρού, της ρινικής κοιλότητας, των φωνητικών χορδών, του οισοφάγου, του χείλους, του στομάχου, του τραχήλου, του ήπατος και του παγκρέατος και με λευχαιμία. Ο καπνός του τσιγάρου περιέχει περισσότερες από 100 ουσίες που προκαλούν καρκίνο (NIH, NCI & NIEHS, 2003).

Η υπεριώδης ακτινοβολία (UV) από τον ήλιο, τις ακτίνες του ήλιου ή τις συσκευές μαυρίσματος προκαλεί πρόωρη γήρανση του δέρματος και βλάβη του DNA που μπορεί να οδηγήσει σε μελάνωμα και άλλες μορφές καρκίνου του δέρματος. Μια άλλη μορφή έκθεσης του ανθρώπινου σώματος σε ακτινοβολία είναι η έκθεση σε ιονίζουσα ακτινοβολία είτε αυτές προέρχονται από κοσμική ακτινοβολία είτε από ανθρώπινες κατασκευές. Η δόση της ακτινοβολίας από τις διαδικασίες που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση ή την εξέταση μιας νόσου είναι πολύ χαμηλότερη από τη δόση που λαμβάνεται για τη θεραπεία μιας ασθένειας. Οι περισσότερες μελέτες σχετικά με τις μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της έκθεσης στην ακτινοβολία που χρησιμοποιείται για τη διάγνωση ή την εξέταση για καρκίνους ή άλλες ασθένειες δεν έχουν δείξει αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο, αλλά είναι πιθανό ότι υπάρχει μικρός κίνδυνος που συνδέεται με αυτή την έκθεση. Εξαίρεση είναι τα παιδιά των οποίων οι μητέρες έλαβαν διαγνωστικές ακτινογραφίες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Αυτά τα παιδιά βρέθηκαν να έχουν αυξημένους κινδύνους παιδικής λευχαιμίας και άλλων μορφών καρκίνου, γεγονός που οδήγησε στην απαγόρευση των διαγνωστικών ακτίνων X σε έγκυες γυναίκες (Gildert, 2009; Wakeford, 2008).

Από τα σχεδόν 900 ενεργά συστατικά σε καταχωρημένα φυτοφάρμακα στις Ηνωμένες Πολιτείες, περίπου 20 έχουν βρεθεί να είναι καρκινογόνα σε ζώα, αν και δεν έχουν όλα δοκιμαστεί. Στις Ηνωμένες Πολιτείες έχουν απαγορευτεί ορισμένα φυτοφάρμακα ή έχει περιοριστεί η χρήση τους. Μελέτες ανθρώπων με υψηλές εκθέσεις σε φυτοφάρμακα, όπως οι γεωργοί και οι εργάτες στην παρασκευή φυτοφαρμάκων, έχουν εντοπίσει υψηλά ποσοστά καρκίνου του αίματος και του λεμφικού συστήματος και άλλους καρκίνους ου συσχετίστηκαν με το βαθμό έκθεσης στα χημικά φυτοφάρμακα. Ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του καρκίνου (π.χ. κυκλοφωσφαμίδη, χλωραμβουκίλη, μελφαλάνη) έχει αποδειχθεί ότι αυξάνουν την εμφάνιση δευτεροπαθών μορφών καρκίνου, συμπεριλαμβανομένης της λευχαιμίας. Άλλες που χρησιμοποιούνται ως ανοσοκατασταλτικά, όπως η κυκλοσπορίνη και η αζαθειοπρίνη για ασθενείς που έχουν μεταμοσχεύσεις οργάνων, σχετίζονται

επίσης με αυξημένους κινδύνους για τον καρκίνο, ιδιαίτερα λέμφωμα (NIH, NCI & NIEHS, 2003).

Τα οιστρογόνα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των συμπτωμάτων της εμμηνόπαυσης και άλλων γυναικολογικών παθήσεων έχουν αποδειχθεί ότι αυξάνουν τη συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου του ενδομητρίου. Επιπλέον, μερικές μελέτες έχουν δείξει αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού με χρήση οιστρογόνων, αλλά μειωμένο κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου. Η προγεστερόνη, μια άλλη ορμόνη που λαμβάνεται τώρα σε συνδυασμό με οιστρογόνα για τη θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης σε ηλικιωμένες γυναίκες, βοηθά στην προστασία έναντι του αυξημένου κινδύνου για καρκίνο του ενδομητρίου μόνο με οιστρογόνα. Ωστόσο, οι αυξημένοι κίνδυνοι του καρκίνου του μαστού, των καρδιακών παθήσεων, του εγκεφαλικού επεισοδίου και των θρόμβων αίματος έχουν πρόσφατα αποδειχθεί ότι σχετίζονται με τη χρήση οιστρογόνου συν προγεστίνης, συνδυαστικής μορφής προγεστερόνης. Οι μακροχρόνιοι χρήστες συνδυαστικών αντισυλληπτικών από το στόματος έχουν σημαντικά μειωμένους κινδύνους καρκίνου του ενδομητρίου και ωοθηκών, αλλά μπορεί να εμφανίσουν αυξήσεις σε καρκίνο του μαστού και καρκίνο του ήπατος. Η ποσότητα οιστρογόνου και προγεστερόνης στα αντισυλληπτικά από το στόμα είναι σημαντικά μικρότερη από τα προηγούμενα έτη, πράγμα που σημαίνει ότι ο κίνδυνος των ισχυρών συνδέσεων είναι πιθανόν να είναι μικρότερος από αυτούς που χρησιμοποιήθηκαν στο παρελθόν (NIH, NCI & NIEHS, 2003).

Η διαιθυλοστυλβεστρολή (DES) είναι μια συνδυαστική μορφή οιστρογόνου που συνταγογραφήθηκε σε έγκυες γυναίκες από τις αρχές της δεκαετίας του 1940 μέχρι το 1971. Βρέθηκε ότι οι κόρες τους που εκτέθηκαν στο DES πριν από τη γέννηση έχουν αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης σπάνιου τύπου καρκίνου του τραχήλου και του κόλπου. Επιπλέον, οι γυναίκες που πήραν το DES κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ενδέχεται να έχουν ελαφρώς υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Με βάση αυτά τα ευρήματα, το DES δεν συνταγογραφείται πλέον και έχει απαγορευτεί η χρήση του ως ζωοτροφής . (NIH, NCI & NIEHS, 2003).

Πολλοί διαλύτες που χρησιμοποιούνται σε αραιωτικά χρωμάτων, αφαίρεσης χρωμάτων και γράσων και στη βιομηχανία στεγνού καθαρισμού είναι γνωστοί ή υπάρχουν υπόνοιες ότι προκαλούν καρκίνο σε μελέτες σε ζώα. Αυτά περιλαμβάνουν βενζόλιο, τετραχλωράνθρακα, χλωροφόρμιο, διχλωρομεθάνιο (μεθυλενοχλωρίδιο), τετραχλωροαιθυλένιο και τριχλωροαιθυλένιο. Οι μελέτες στον άνθρωπο είναι υποθετικές, αλλά όχι καθοριστικές, εκτός από το βενζόλιο.

Ως εκ τούτου, με εξαίρεση το βενζόλιο, οι ουσίες αυτές αναφέρονται ως πιθανές να προκαλούν καρκίνο στους ανθρώπους.

Η ακούσια έκθεση σε ενδοκρινικούς διαταράκτες στην ενδομήτριο ζωή και στην πρώιμη παιδική ηλικία φαίνεται ότι σχετίζεται με την ανθρωπίνη γονιμότητα αλλά και με την νεοπλασία στην μετέπειτα ζωή.

Επειδή υπάρχουν λίγες σαφείς σχέσεις μεταξύ τροφίμων και καρκίνου, η έκθεση για τα καρκινογόνα δεν αναφέρεται στις επιπτώσεις συγκεκριμένων τροφίμων σε σχέση με τον καρκίνο. Ωστόσο, αρκετές μελέτες δείχνουν ότι η βαριά κατανάλωση κόκκινων και διατηρημένων κρεάτων, αρωμάτων που διατηρούνται με άλατα και άλατος αυξάνει πιθανώς τον κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου και του στομάχου. Υπάρχουν επίσης ενδείξεις ότι μια διατροφή πλούσια σε φρούτα και λαχανικά μπορεί να μειώσει τους κινδύνους καρκίνου του οισοφάγου, του στομάχου και του παχέος εντέρου.

Το να είσαι υπέρβαρο ή παχύσαρκο φαίνεται να είναι ένα από τα πιο σημαντικά τροποποιησιμα αίτια του καρκίνου, μετά τον καπνό. Μελέτες μεγάλου πληθυσμού δείχνουν μια σταθερή συσχέτιση μεταξύ της παχυσαρκίας και ορισμένων μορφών καρκίνου. Οι ισχυρότεροι δεσμοί είναι με τον καρκίνο του μαστού στις ηλικιωμένες γυναίκες και τους καρκίνους του ενδομητρίου, του νεφρού, του παχέος εντέρου και του οισοφάγου.

Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι η σωματική αδράνεια αυξάνει τον κίνδυνο για καρκίνο του παχέος εντέρου και του μαστού. Το ευεργετικό αποτέλεσμα της άσκησης είναι το μεγαλύτερο μεταξύ των πολύ ενεργών ανθρώπων. Συνολικά, εκτιμάται ότι η αδράνεια και η παχυσαρκία αποτελούν το 25 έως 30% των περιπτώσεων μερικών μεγάλων καρκίνων-παχέος εντέρου, του μαστού (μετεμμηνοπαυσιακά), του ενδομητρίου, του νεφρού και του καρκίνου του οισοφάγου (NIH, NCI & NIEHS, 2003).

Ιοί, αλλαγές στο ανθρωπινό μικροβίωμα και παρασιτικές λοιμώξεις συσχετίζονται με την ανάπτυξη συγκεκριμένων τύπων καρκίνου (Ewald & Swain Ewald 2015; Dalmasso et al., 2014; Vogtmann & Goedert 2016). Για παράδειγμα, ο σεξουαλικά μεταδιδόμενος ιός των κονδυλωμάτων (HPV) είναι η κύρια αιτία καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και του πρωκτού. Οι γυναίκες που ξεκινούν τη σεξουαλική επαφή στην ηλικία των 16 ετών ή δε μικρότερη ηλικία ή έχουν πολλούς σεξουαλικούς συντρόφους έχουν αυξημένο κίνδυνο μόλυνσης. Σύμφωνα με τον de Martel και τους συνεργάτες του (de Martel et al., 2012), οι παθογόνοι παράγοντες υπολογίζονται ότι αντιπροσωπεύουν το 16,1% του ανθρωπίνου καρκίνου σε παγκόσμιο επίπεδο, με σημαντικές διαφορές μεταξύ των τύπων καρκίνου και των γεωγραφικών περιοχών. Η αξιολόγηση της

αιτιότητας μεταξύ παθογόνων και καρκίνου είναι πρόκληση, εν μέρει λόγω πιθανών καθυστερήσεων μεταξύ της παρουσίας του παρασίτου και της ανίχνευσης του καρκίνου (Ewald & Swain Ewald 2015). Μια εναλλακτική προσέγγιση για τη διασύνδεση της ιογενούς λοίμωξης με τον καρκίνο είναι η μελέτη των χρονικών συσχετισμών στη δυναμική των παρασιτικών λοιμώξεων και στον καρκίνο. Παραδείγματα περιλαμβάνουν η εξάπλωση του HPV, η μελέτη του HIV και του ιού της ηπατίτιδας C (Robbins et al., 2014).

Επιπρόσθετα, εκτός από τις επιπτώσεις που προκαλούνται από το εξωτερικό περιβάλλον, οι άνθρωποι εκθέτουν τον εαυτό τους σε κίνδυνο καρκινογένεσης διαμέσου του τρόπου ζωής τους. Χαρακτηριστικά παραδείγματα τέτοιων αρνητικών επιλογών είναι η κατανάλωση αλκοόλ, η έκθεση σε ακτινοβολία UV, το κάπνισμα, η διατροφή, η έλλειψη σωματικής δραστηριότητας και η παχυσαρκία (Irigaray et al., 2007; Soto & Sonnenschein 2010; Vucenik & Stains 2012).

Η βελτίωση της επιβίωσης αυξάνει τον κίνδυνο του καρκίνου με τρεις διαδραστικούς τρόπους. Πρώτον, επειδή ο καρκίνος είναι μια μεταλλακτική διαδικασία πολλαπλών σταδίων, η μεγαλύτερη διάρκεια ζωής σημαίνει περισσότερος χρόνος για να ληφθούν όλες οι απαραίτητες μεταλλάξεις για να παραχθεί ένας καρκίνος και για να αναπτυχθεί ο καρκίνος, να εξαπλωθεί και να επηρεάσει τις επιδόσεις και την υγεία. Δεύτερον, η ίδια η διαδικασία γήρανσης ευνοεί τόσο τη γονιδιωματική αστάθεια (Vijg & Suh 2013) όσο και την πιθανότητα ότι οι μικροπεριβαλλοντικές συνθήκες των ιστών θα είναι φιλόξενοι στην έκφραση των επιβλαβών μεταλλάξεων που οδηγούν στην ανάπτυξη όγκων και την εισβολή (DeGregori 2011, 2012 Campisi 2013). Τρίτον, μεγαλύτερη διάρκεια ζωής σημαίνει μεγαλύτερη πιθανή έκθεση σε περιβαλλοντικούς παράγοντες (π.χ. μεταλλαξιογόνες ουσίες) που αυξάνουν την πιθανότητα πολλαπλών σταδίων καρκινογένεσης. Η επιτυχής πρόληψη του καρκίνου θα εξαρτηθεί από την αντιμετώπιση άλλων συνεπαγόμενων και διαδραστικών παραγόντων κινδύνου μαζί με το ευρύτερο σύνολο κοινωνικών συνθηκών που επηρεάζουν αυτές τις εκθέσεις.

Κεφάλαιο 4. Σκοπός & θεωρητικό υπόβαθρο της ανασκοπικής μελέτης

4.1. Θεωρητικό υπόβαθρο

Η εμφάνιση νεοπλασιών γενικά σχετίζεται με τον βαθμό έκθεσης σε καρκινογόνους παράγοντες και το γενετικό υπόβαθρο του κάθε ατόμου. Το περιβάλλον στο οποίο ζούμε και ο τρόπος ζωής που επιλέγουμε καθορίζει το βαθμό έκθεσης μας σε παράγοντες που συνεργούν στην εμφάνιση νεοπλασίας. Η λήψη μέτρων προστασίας στους χώρους εργασίας και η λήψη ατομικών μέτρων προστασίας όπως η διακοπή του καπνίσματος, ο περιορισμός της έκθεσης στον ήλιο ή η διατήρηση ενός υγιούς βάρους είναι μέτρα που έχουν προταθεί ευρέως (Sonnenschein & Soto, 2008; NCI, 2019).

Είναι εξαιρετικά ενδιαφέρον να διερευνήσουμε τα δεδομένα ερευνητικών μελετών και διεθνών εκδόσεων αναφορικά με την επίπτωση των περιβαλλοντικών παραγόντων στην εμφάνιση καρκίνου του μαστού και του αναπαραγωγικού συστήματος στις γυναίκες. Δημοσιεύονται συνεχώς δεδομένα που συσχετίζουν την έκθεση σε διάφορες χημικές ουσίες και την ακτινοβολία αλλά και με τον τρόπο ζωής και τα σύγχρονα αστικά περιβάλλοντα ή ακόμη και παράγοντες που σχετίζονται με επαγγελματική έκθεση.

Ο καρκίνος του μαστού είναι ο συχνότερος καρκίνος στις γυναίκες και η κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο σε γυναίκες ηλικίας 35-54 ετών. Η αυξανόμενη συχνότητα εμφάνισης, ο αυξημένος κίνδυνος μεταξύ των μεταναστών όταν μεταβαίνουν σε περιοχές υψηλότερου κινδύνου και ο εξατομικευμένος κίνδυνος (γενετικός & έκθεσης) οδήγησαν σε αναζήτηση πρόσδετων τροποποιήσιμων παραγόντων. Λιγότερο από το 10% των καρκίνων του μαστού μπορεί να αποδοθεί σε μια κληρονομική γενετική μετάλλαξη. Ο καρκίνος του μαστού συσχετίζεται συχνότερα με παράγοντες περιβάλλοντος, αναπαραγωγής και τρόπου ζωής, ορισμένοι από τους οποίους είναι δυνητικά τροποποιήσιμοι (Brody & Rudel, 2003; Rojas & Stuckey, 2016).

Για παράδειγμα για τον καρκίνο του μαστού αναγνωρίζουμε τη σημασία πολλών ευρέως γνωστών παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής, όπως αύξηση του σωματικού βάρους, η κατανάλωση αλκοόλ, η έλλειψη σωματικής άσκησης και τα αυξημένα επίπεδα άγχους. Ενώ πιο σύγχρονα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η έκθεση σε κοινές χημικές ουσίες και ακτινοβολία, μεμονωμένα και σε συνδυασμό, συμβάλλουν επίσης στην αυξανόμενη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού που παρατηρείται τις τελευταίες δεκαετίες. Μελέτες συσχετίζουν την επιδημιολογία του καρκίνου του μαστού και άλλων μορφών καρκίνου με τις αυξήσεις στη χρήση χημικών για την

παραγωγή φυτοφαρμάκων, ζιζανιοκτόνων, πλαστικών, καλλυντικών και άλλων συνήθως χρησιμοποιούμενων υλικών και προϊόντων (Kruk & Aboul-Enein, 2006; Gray et al, 2009; Gray et al, 2017; Rodgers et al, 2018).

Τα ηλεκτρομαγνητικά πεδία περιλαμβάνουν από την έκθεση στις κοσμικές ακτίνες μέσω του ορατού φωτός έως τα ηλεκτρικά και μαγνητικά πεδία που σχετίζονται με την ηλεκτρική ενέργεια. Τα πεδία υψηλής συχνότητας έχουν επαρκή ενέργεια για να προκαλέσουν καρκίνο ενώ σημαντικός αριθμός πρόσφατων μελετών εστιάζει στην επίδραση των ηλεκτρομαγνητικών πεδίων χαμηλής ενέργειας στην εμφάνιση διαφόρων μορφών καρκίνου. Φαίνεται ότι η υπερβολική έκθεση σε μαγνητικά πεδία αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης νεοπλασιών (Carpenter, 2013). Σε δύο πρόσφατες μετα-ανάλυσεις (Zhao et al, 2014; Zhang et al, 2016), οι συγγραφείς καταλήγουν ότι τα χαμηλής συχνότητας ηλεκτρομαγνητικά πεδία μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού στον άνθρωπο και πιο συγκεκριμένα ότι η έκθεση των προ-εμμηνοπαυσικών γυναικών αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού (Zhao et al, 2014; Zhang et al, 2016).

Στο περιβάλλον μας υπάρχει πληθώρα οργανικών και ανόργανων χημικών ουσιών που υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις ότι είναι επικίνδυνες για την υγεία μας. Συγκεκριμένα έχουμε πάνω από 100.000 χημικά στοιχεία στο περιβάλλον μας, από τα οποία έχουν αναλυθεί περίπου 30.000 από αυτά εκ των οποίων 275 από αυτές είναι αποδεδειγμένα καρκινογόνες (NTP, 2016). Η έκθεση αυτή είναι μεγαλύτερη στους χώρους εργασίας. Για παράδειγμα πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η έκθεση στον αμίαντο, το βενζόλιο, η βενζιδίνη, το κάδμιο, το νικέλιο, το αρσενικό, το ραδόνιο και το χλωριούχο βινύλιο στο χώρο εργασίας ενοχοποιούνται για την πρόκληση μορφών καρκίνου. Η επαγγελματική έκθεση, οι ανθυγιεινές συνήθειες διαβίωσης, η υπερωριακή εργασία και το κυλιόμενο ωράριο φαίνεται να σχετίζονται με ασθένειες του αναπαραγωγικού συστήματος στις εργαζόμενες γυναίκες (NTP, 2016; Fenga, 2016; 5.Gray et al, 2017).

Η ρύπανση του αέρα και των υδάτων οφείλονται σε πληθώρα βιολογικών, βιοχημικών και ατμοσφαιρικών σωματιδίων που επιβαρύνουν το περιβάλλον διαβίωσης μας. Οι κυριότερες επιπτώσεις της ατμοσφαιρικής ρύπανσης περιλαμβάνουν έκθεση σε σωματίδια, κατεστραμμένο όζον, διοξείδιο του αζώτου, διοξείδιο του θείου, διοξείδιο του άνθρακα, μονοξείδιο του άνθρακα, αμμωνία, ραδιενεργή διάσπαση αερίου ραδονίου, μεθάνιο, υδροφθοράνθρακες και χλωροφθοράνθρακες. Η ρύπανση των υδάτων προκαλείται από διάφορες αιτίες όπως α) Μικροοργανισμοί (βακτήρια, ιοί, πρωτόζωα, παράσιτα), β) Οξέα, άλατα και τοξικά μέταλλα, γ) Υδατοδιαλυτά νιτρικά και φωσφορικά

άλατα και δ) Οργανικές ενώσεις (πετρέλαιο, πολυχλωροδιφαινύλιο, λιπάσματα, οξείδια του θείου, παρασιτοκτόνα, τριχλωροαιθυλένιο). Η ρύπανση και μόλυνση προκαλούν διάφορες ασθένειες στον άνθρωπο, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου. Ο ρόλος του χημικού περιβάλλοντος στην έναρξη της νόσου ή στην εξέλιξη της νόσου γίνεται όλο και πιο εμφανής. Η ενδοκρινική διαταραχή μέσω των χημικών ουσιών για το περιβάλλον είναι πλέον τεκμηριωμένη. Ο καρκίνος του μαστού είναι μια ασθένεια που βασίζεται σε ενδοκρινικό σύστημα και του οποίου ο κίνδυνος μπορεί να τροποποιηθεί από περιβαλλοντικές εκδόσεις (Martin, 2013; Fenton & Birnbaum, 2015; NTP, 2016). Στην ανασκόπηση μας θα διερευνηθεί η επίδραση τους στην εμφάνιση καρκίνου του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού στις γυναίκες.

Σύγχρονες μελέτες επικεντρώνονται στη συσχέτιση μεταξύ της ανάπτυξης καρκίνου με την έκθεση σε μικροβιακούς παράγοντες. Η μικροβιακή χλωρίδα του αναπαραγωγικού συστήματος της γυναίκας εξαρτάται από περιβαλλοντικούς παράγοντες και τον τρόπο ζωής που επιλέγει. Η επίδραση της μικροβιακής χλωρίδας στην ανάπτυξη γυναικολογικών κακοηθειών θα πρέπει να διερευνηθεί περαιτέρω. Ενώ η χρήση ουσιών όπως τα προβιοτικά για την πρόληψη κάποιων κακοηθειών αποτελούν θέμα έρευνας με τα πρώτα αποτελέσματα να είναι ενθαρρυντικά (Champer et al, 2018).

Ο καρκίνος είναι μια σύνθετη γενετική ασθένεια ως συνέπεια των περιβαλλοντικών εκδόσεων που χρησιμεύουν ως «πυροδότηση» σε μια διαδικασία εξαλλαγής που οδηγεί στην ανάπτυξη και εξέλιξη της νεοπλασίας. Στη σύγχρονη βιβλιογραφία υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις περιβαλλοντικών και επαγγελματικών αιτιών του καρκίνου. Κατά συνέπεια είναι αναπόφευκτο ότι μεγάλο μέρος των δράσεων πρόληψης θα πρέπει να εστιάσουν στην μείωση της έκθεσης σε αυτούς τους παράγοντες.

4.2. Σκοπός

Βασικός σκοπός αυτής της ανασκοπικής μελέτης είναι η αποτύπωση των περιβαλλοντικών παραγόντων που εμφανίζουν αιτιολογική σχέση με την εμφάνιση νεοπλασίας στο γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα και τον μαστό.

Η αναζήτηση της σχετικής βιβλιογραφίας πραγματοποιήθηκε στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων (Pubmed, Google Scholar, Scopus) με τη βοήθεια κατάλληλων λέξεων ευρετηριασμού. Τα κριτήρια εισαγωγής των μελετών και των εκδόσεων που χρησιμοποιήθηκαν ήταν:

- Δημοσίευση μετά το 2005
- Δημοσίευση στην ελληνική ή την αγγλική γλώσσα
- Μελέτες στο γυναικείο φύλο ή με δείγμα γυναίκες
- Συμφωνία περιεχομένου με το σκοπό της μελέτης

Επιλέχθηκαν με κριτικό τρόπο επιλεγμένα άρθρα με βάση την συνάφεια τους και την ποιότητα τους. Μετα-αναλύσεις, πολυκεντρικές μελέτες και μεγάλης κλίμακας μελέτες προτιμήθηκαν για εισαγωγή στην κριτική αυτή ανασκόπηση.

Κεφάλαιο 5. Περιβαλλοντικοί παράγοντες και ανάπτυξη νεοπλασίας στον μαστό και το αναπαραγωγικό σύστημα στις γυναίκες.

5.1. Περιβαλλοντικοί παράγοντες και νεοπλασίες αναπαραγωγικού συστήματος στις γυναίκες

5.1.1. Κάπνισμα

Στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχει εξαιρετικά μεγάλος αριθμός άρθρων τα οποία αναφέρονται και μελετούν τη συσχέτιση του καπνίσματος (ενεργού & παθητικού) με την εμφάνιση διαφόρων τύπων γυναικολογικού καρκίνου. Για τους περισσότερους τύπους η συσχέτιση με την συχνότητα εμφάνισης και την επίδραση στην θνητότητα μετά τη διάγνωση είναι ισχυρή. Σε κάποιους άλλους τύπους υπάρχει η τάση αλλά η συσχέτιση δεν αποδεικνύεται στατιστικά εξαιτίας κυρίως μεθοδολογικών περιορισμών ή λόγω της σπανιότητας της νόσου ().

Ακολουθεί η ανάπτυξη ενδεικτικά παραδειγμάτων που υποδεικνύουν αυτή την ισχυρή συσχέτιση. Για παράδειγμα, ο καρκίνος των ωοθηκών δεν έχει συσχετιστεί με την έκθεση στον καπνό. Περιορισμένος αριθμός μελετών ανέφερε μέτρια συσχέτιση μεταξύ καπνίσματος και καρκίνου των ωοθηκών και σχετική αύξηση του σχετικού κινδύνου για μακροχρόνιους (>10 έτη) καπνιστές (Licaj et al, 2017). Μια πρόσφατη (2019) μετα-ανάλυση με 37 μελέτες, επιβεβαιώνει ότι το κάπνισμα δεν φαίνεται να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για τον καρκίνο των ωοθηκών και ίσως ακόμη και να λειτουργεί προστατευτικά για μερικούς σπάνιους ιστότυπους. Όμως εντοπίζεται μια ισχυρή σχέση μεταξύ του αριθμού των τσιγάρων και της διάρκειας καπνίσματος με την εμφάνιση βλεννογονικού καρκίνου των ωοθηκών (Santucci et al, 2019).

Αντίθετα η συσχέτιση μεταξύ θνητότητας από καρκίνο των ωοθηκών και κάπνισμα είναι επιβεβαιωμένη. Πολλαπλές μελέτες που διερευνούν τη σχέση μεταξύ καπνίσματος και επιβίωσης ανέφεραν αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας που σχετίζεται με το κάπνισμα (Zhou et al, 2019). Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν και οι μελέτες αναφορικά με τη συνέχιση του καπνίσματος μετά τη διάγνωση καρκίνου των ωοθηκών. Σύμφωνα με τους Wang et al (2019) Οι ασθενείς που συνεχίζουν το κάπνισμα μετά τη διάγνωση υπολογίζεται ότι εμφανίζουν 40% υψηλότερη θνησιμότητα σε σύγκριση με τους μη καπνιστές. (Wang et al, 2019).

Ανάλογα είναι τα δεδομένα και αναφορικά με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Πρόσφατες μετα-αναλύσεις υποδεικνύουν ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του καπνίσματος και της εμφάνισης καρκίνου του τραχήλου της μήτρας η

οποία εμφανίζεται σταθερά σε όλες τις εθνικότητες (Su et al, 2018; Sugawara et al, 2019). Τα επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν ισχυρή συσχέτιση και με τη θνητότητα η οποία εμφανίζεται αυξημένη στους ενεργούς καπνιστές συγκριτικά με τους μη καπνιστές. Χαρακτηριστικά οι Zeng et al (2012) με την μετά-ανάλυση τους σε ένα πολύ μεγάλο δείγμα με ασθενείς και πληθυσμό ελέγχου και αναφοράς, υπέδειξαν ισχυρή συσχέτιση ακόμη και του παθητικού καπνίσματος με την εμφάνιση τραχήλου της μήτρας.

Χαρακτηριστικά στην μελέτη της Ευρωπαϊκής Προοπτικής Έρευνας για τον Καρκίνο και τη Διατροφή (EPIC) με συνολικά 308.036 γυναίκες μελετήθηκε η συσχέτιση του καπνίσματος και του κινδύνου τραχηλικής ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας βαθμού 3 (CIN3) / καρκινώματος in situ (CIS) και διηθητικών τραχηλικών μορφών καρκίνου. Η διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών ήταν κατά μέσο όρο δέκα χρόνια και χρησιμοποιήθηκαν πολυμεταβλητές αναλύσεις για την εκτίμηση των συσχετίσεων μεταξύ του καπνίσματος και του κινδύνου εμφάνισης κάποιας από τις παραπάνω μορφές τραχηλικού καρκίνου. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων υπέδειξε ότι το κάπνισμα (συστηματικό ή περιστασιακό, ενεργό ή παθητικό), η συνολική διάρκεια καπνίσματος και η βαρύτητα του καπνίσματος (τσιγάρα/ημέρα) έδειξαν μεσοσταθμικά διπλάσιο αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου, ενώ ο χρόνος από την διακοπή συνδέθηκε με μείωση του κινδύνου στο μισό. Παράλληλα βρέθηκε ισχυρή συσχέτιση εμφάνισης του καρκίνου του τραχήλου με τον συνδυασμό καπνίσματος και λοίμωξης με HPV. Τα αποτελέσματα από αυτή τη μεγάλη προοπτική μελέτη επιβεβαιώνουν το ρόλο του καπνίσματος ως σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση του τραχηλικού καρκίνου (Roura et al, 2014). Άλλωστε ο καρκίνος της μήτρας θεωρείται ότι έχει πολυπαραγοντικά αίτια με συνδυαστική δράση ανάμεσα στα οποία το κάπνισμα διαδραματίζει σημαντικό ρόλο (Haverkrow et al, 2003; Su et al, 2018).

5.1.2. Ακτινοβολία

Η υπεριώδης, η κοσμική και η ιονίζουσα ακτινοβολία έχουν συσχετιστεί με επιδράσεις στα κύτταρα που εν συνάμει μπορεί να αποτελούν προδιαθεσικό ή συνεργικό παράγοντα εμφάνισης καρκίνου. Για τον καρκίνο του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος τα δεδομένα είναι εξαιρετικά περιορισμένα, όμως υπάρχουν μελέτες που υποδεικνύουν μέτρια ή σημαντική συσχέτιση.. Ορισμένες μελέτες έχουν εστιάσει στη δόση της ακτινοβολίας από τις διαδικασίες που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση ή τη θεραπεία και την εμφάνιση παρενεργειών ή τοξικότητας. Τα αποτελέσματα τους δείχνουν μικρό

κίνδυνο εξαιτίας της έκθεσης αυτής με εξαίρεση την έκθεση των εμβρύων (Gildert, 2009; Wakeford, 2008).

Τα μερικώς αντικρουόμενα αποτελέσματα της επίδρασης της ακτινοβολίας στην εμφάνιση του γυναικολογικού καρκίνου παρουσιάζονται με το παρακάτω ενδεικτικό παράδειγμα που σχετίζεται με τη συσχέτιση της ατομικής έκθεσης στην υπεριώδη ακτινοβολία και την εμφάνιση καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Με βάση την υπόθεση ότι η έκθεση σε υπεριώδη ακτινοβολία (UVR) μπορεί να προκαλέσει βλάβες στο DNA που μπορεί να ενεργοποιήσουν αδρανοποιημένους ιούς, όπως ο ιός του ανθρώπινου θηλώματος, πραγματοποιήθηκε μια επιδημιολογική μελέτη στις ΗΠΑ. Οι Godar et al (2014) εστίασαν στην εξατομικευμένη έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία και τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου. Το θεωρητικό υπόβαθρο της μελέτης βασιζόταν στην παραπάνω υπόθεση ότι η έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία επηρεάζει την ικανότητα των κυττάρων να διορθώνουν τις βλάβες του DNA ή τους μηχανισμούς απόπτωσης. Από την ανάλυση των δεδομένων τους βρέθηκε ισχυρή συσχέτιση ανάμεσα στη δόση της υπεριώδους ακτινοβολίας και την εμφάνιση καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και αυξημένη συν επίδραση παρουσίας λοίμωξης με HPV. Σε αντίθεση, οι Adams et al (2016) διαπίστωσαν ότι υπήρχαν αντίστροφοι συσχετισμοί μεταξύ έκθεσης στην υπεριώδη ακτινοβολία και τη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του τραχήλου και άλλων μορφών καρκίνου. Τα ευρήματά αυτής της μελέτης ήταν σε συμφωνία με προηγούμενες δημοσιευμένες μελέτες που δεν ανέφεραν θετική συσχέτιση.

5.1.3. Φαρμακευτικοί παράγοντες και προϊόντα προσωπικής φροντίδας.

Η επίδραση φαρμακευτικών και καλλυντικών παραγόντων σε συσχέτιση με την εμφάνιση καρκίνου του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος περιλαμβάνει εξαιρετικά μεγάλο αριθμό μελετών που έχουν δείξει διαφόρου βαθμού συσχέτιση τόσο με τη συχνότητα εμφάνισης όσο και με τη θνητότητα, όπως αναλύθηκε και στο κεφάλαιο 3 της παρούσας ανασκοπικής εργασίας. Τα δεδομένα αυτά είναι σε ορισμένες περιπτώσεις αντιφατικά και σε άλλες η συσχέτιση είναι ξεκάθαρη.

Για παράδειγμα, αναφορικά με τον καρκίνο των ωοθηκών είχαν ενοχοποιηθεί τα φάρμακα που συνταγογραφούνταν για την αύξηση της γονιμότητας. Τα ερευνητικά όμως δεδομένα δεν επιβεβαιώνουν αυτή την υπόθεση (Parazzini et al, 2001; La Vecchia, 2017). Αντίθετα η χρήση φαρμάκων ορμονικής υποκατάστασης στην εμμηνόπαυση σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου

των ωοθηκών, ο οποίος υπολογίζεται ότι διπλασιάζεται στα πέντε χρόνια χρήσης (La Vecchia, 2017). Ανάλογα σε μια ανασκόπηση 52 επιδημιολογικών μελετών, υπολογίστηκε ότι ο σχετικός κίνδυνος για διάρκεια χρήσης μεγαλύτερης ή ίσης των 5 ετών ήταν 1,34 (95% CI 1,28-1,41) ο οποίος όμως μειωνόταν στους χρήστες που διέκοψαν τη θεραπεία νωρίτερα. Σημειώνεται ότι ο σχετικός κίνδυνος δεν μπορεί να θεωρηθεί αμελητέος σε απόλυτες τιμές σε κλίμακα δημόσιας υγείας (Beral et al, 2015). Από την άλλη ο καρκίνος της μήτρας έχει συσχετιστεί με την ορμονική υποκατάσταση στην εμμηνόπαυση και στις θεραπείες με ταμοξιφένη.

Σε μια άλλη μελέτη διερευνήθηκε η συσχέτιση μεταξύ λήψης ανοσοκαταστολής σε ασθενείς με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο και την εμφάνιση καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Βρέθηκε ότι εταξύ των γυναικών με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο, τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα μπορεί να συσχετιστούν με μεγαλύτερο, αν και όχι στατιστικά σημαντικό κίνδυνο εμφάνισης υψηλού βαθμού δυσπλασίας του τραχήλου και καρκίνου του τραχήλου της μήτρας σε σύγκριση με ασθενείς που λαμβάνουν μόνο υδροξυχλωροκίνη (Feldman et al, 2017).

5.1.4. Ενώσεις που προκαλούν ενδοκρινικές διαταραχές (EDC).

Υπάρχει μία σημαντική κατηγορία χημικών, οι ενδοκρινικοί διαταράκτες (EDCs), οι οποίοι εμπλέκονται στη σύνθεση, την κυτταρική μεταφορά, τον μεταβολισμό, την κυτταρική επικοινωνία και την δραστηριότητα των φυσικά παραγόμενων ορμονών. Η ανθρώπινη έκθεση σε αυτούς τους ενδοκρινικούς διαταράκτες είναι αυξημένη κυρίως εξαιτίας του πολυποίκιλου τρόπου με τον οποίο εισάγονται στον οργανισμό. Συνεπώς μπορεί η κύρια οδός έκθεσης να είναι η διατροφική πρόσληψη μέσω νερού ή τροφίμων αλλά σημαντική είναι και η έκθεση σε παράγοντες αυτής της κατηγορίας που εισέρχονται δια της αναπνευστικής οδού ή μέσω της δερματικής απορρόφησης. Επιπλέον, οι επιγενετικές τους επιδράσεις μπορούν επίσης να επηρεάσουν τον κίνδυνο καρκίνου των μελλοντικών γενεών. Οι μηχανισμοί καρκίνου των γνωστών ενδοκρινικών διαταρακτών αναθεωρούνται με βάση τα ευρήματα αλλά ταυτόχρονα εισάγονται χιλιάδες νέες ουσίες των οποίων οι πιθανές ενδοκρινικές διαταραχές και οι καρκινικές επιδράσεις είναι εντελώς άγνωστες (Del Pup et al, 2016).

Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η έκθεση σε χαμηλής δόσης ενδοκρινικούς διαταράκτες οι οποίοι ανευρίσκονται σε χημικές ουσίες που χρησιμοποιούνται ως χημικά καλλυντικά, για παράδειγμα το εξαιρετικά διαδεδομένα αντιηλιακά.

Η κύρια οδός έκδεσης είναι το δέρμα, αλλά το κύριο τελικό σημείο της έκδεσης είναι η ενδοκρινική διαταραχή (Nicolopoulou-Stamati, Hens & Sasco, 2015).

Χαρακτηριστικό παράδειγμα χημικής ουσίας η οποία διαταράσσει την ορμονική δραστηριότητα και έχειδειχθεί ότι παρεμβάλλεται στη φυσιολογική ανάπτυξη και τη λειτουργία του αναπαραγωγικού συστήματος είναι η δισφαινόλη-Α (Bisphenol-A) καθώς και τα ανάλογα της. Μελέτες σε ζώα επιβεβαιώνουν την παραπάνω συσχέτιση η οποία όμως δεν τεκμηριώνεται ανάλογα και από επιδημιολογικές μελέτες (Siracusa et al, 2018).

Μελέτες σε ζώα και *in vitro* υποδεικνύουν ότι οι ενδοκρινικοί διαταράκτες επηρεάζουν τις εξαρτώμενες από ορμόνες οδούς που είναι υπεύθυνες για την ανάπτυξη των αρσενικών και θηλυκών γονάδων είτε μέσω άμεσης αλληλεπίδρασης με ορμονικούς υποδοχείς είτε μέσω ρυθμιστικών τρόπων δράσης επιγενετικών και κυτταρικών κύκλων (Sifakis et al, 2017).

Συνοπτικά θα λέγαμε ότι τα διαθέσιμα στοιχεία για άμεση συσχέτιση μεταξύ της έκδεσης σε ενδοκρινικούς διαταράκτες και των διαφορετικών καρκίνων του αναπαραγωγικού συστήματος είναι επί του παρόντος εξαιρετικά περιορισμένα. Παράλληλα όμως είναι αυτονόητο ότι είναι εξίσου δύσκολο να αποδίδεται η αιτιότητα σε κάθε ενδοκρινικό διαταράκτη όταν μεταξύ της έκδεσης και της ανάπτυξης της κακοήθειας ενδέχεται να μεσολαβούν πάρα πολλά χρόνια και να επηρεάζεται από άλλους παράγοντες όπως η διατροφή και η λιπώδης ισορροπία (Gibson & Saunders, 2014).

5.1.5. Διατροφικοί παράγοντες – Χημικές ουσίες στα τρόφιμα.

Οι διατροφικές συνήθειες και η κατανάλωση αλκοόλ συσχετίζονται θετικά με την εμφάνιση καρκίνου του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος με αυτόνομη ή κυρίως συνεργική δράση. Οι σύγχρονες μελέτες αναφορικά με την επίδραση της διατροφής και την εμφάνιση του καρκίνου επικεντρώνονται στον περιορισμό του λίπους, την αύξηση των φυτικών ινών και τον περιορισμό των χημικών ουσιών στα τρόφιμα. Επίσης οι σύγχρονες μελέτες εστιάζουν στη συνέργεια μεταξύ διατροφής και παθοφυσιολογίας του γυναικολογικού καρκίνου. Για παράδειγμα, οι Seo et al (2016) διερεύνησαν τη συσχέτιση μεταξύ της διατροφής και της νεοπλασίας του τραχήλου της μήτρας και της συνδυασμένης επίδρασης του διαιτολογικού προτύπου και του τραχηλικού μικροβιώματος στον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η δυτική διατροφή σε σχέση με τη ασιατική συσχετίζεται θετικά με την εμφάνιση καρκίνου του τραχήλου και επιπλέον ότι η δυτική ή ήμι-δυτική διατροφή και ο συνδυασμός της με την κυτταρική

μικροχλωρίδα του *A. vaginae* μπορεί να αποτελέσει σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την νεοπλασία του τραχήλου της μήτρας (Seo et al, 2016). Ανάλογη μελέτη στην Ιταλία έδειξε σημαντική συσχέτιση μεταξύ ανδρικών συνηθειών διατροφής και σημαντική συνέργεια με τον HPV για την ανάπτυξη καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Παράλληλα αναδείχτηκε η ισχυρή προστατευτική δράση της Μεσογειακής διατροφής (Barchitta et al, 2018).

Ανάλογα είναι και τα αποτελέσματα μελετών αναφορικά με την κατανάλωση αλκοόλ και τη συσχέτιση του με την εμφάνιση και τη θνητότητα των γυναικολογικών καρκίνων. Για παράδειγμα, ο καρκίνος των ωοθηκών φαίνεται να έχει οριακή συσχέτιση με την κατανάλωση αλκοόλ (La Vecchia, 2017). Μια εκτενής μετα-ανάλυση 23 προοπτικών μελετών και τεσσάρων κλινικών μελετών κοορτής δεν παρείχε επαρκείς ενδείξεις για ουσιαστική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης αλκοόλ και του κινδύνου επιθηλιακού καρκίνου των ωοθηκών (Rota et al, 2012). Αντίθετα η κατανάλωση τροφών πλούσιων σε λίπος φαίνεται οριακά να σχετίζεται με την εμφάνιση καρκίνου των ωοθηκών (Edefonti et al., 2009). Οι διάφοροι υδατάνθρακες επηρεάζουν τα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης στο αίμα σε διάφορους βαθμούς, ανάλογα με τη φύση του υδατάνθρακα και τον τύπο και την έκταση της επεξεργασίας τροφίμων. Γενικότερα οι τροφές με υψηλό γλυκαιμικό δείκτη ενοχοποιούνται για τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου των ωοθηκών, αλλά η συσχέτιση, αν υπάρχει, είναι μέτρια έως ασθενής. (Turati et al, 2015). Η Μεσογειακή διαίτα και κυρίως η επιλογή του ελαιολάδου ως κύριου προστιθέμενου λίπους στη διατροφή φαίνεται να είναι ένας σημαντικός παράγοντας για τη δυνητικά ευνοϊκή επίδραση της στα νεοπλάσματα ορμονικής αιτιολογίας, συμπεριλαμβανομένου και του καρκίνου των ωοθηκών (La Vecchia, 2017, Giacosa et al., 2013).

5.1.6. Συνήθειες τρόπου ζωής & άσκησης

Διαχρονικά σημαντικές επιδημιολογικές μελέτες έχουν αναδείξει ότι ο τρόπος ζωής και ο βαθμός σωματικής άσκησης σχετίζονται με την εμφάνιση γυναικολογικού καρκίνου. Η διατροφή πλούσια σε λίπος, ο καθιστικός τρόπος ζωής και η σωματική αδράνεια σχετίζονται με δυσμενή πρόγνωση μετά από διάγνωση καρκίνου των ωοθηκών. Πρόσφατη μελέτη διερευνήσε τη συνδυασμένη σχέση αυτών των δυσμενών παραγόντων του τρόπου ζωής με την επιβίωση του καρκίνου των ωοθηκών και σε συνάρτηση και με το κάπνισμα. Η συσχέτιση για κοινή έκθεση σε αυτούς τους παράγοντες ξεπέρασε την έκταση κάθε έκθεσης μεμονωμένα. Παράλληλα, επιβεβαιώθηκε ότι και ο κάθε ένας από

αυτούς του παράγοντες ξεχωριστά σχετίζεται επίσης με αυξημένο κίνδυνο θανάτου. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης υποδεικνύουν την ανάγκη συνδυασμένης μελέτης των παραγόντων του τρόπου ζωής στην επιβίωση των ασθενών με καρκίνο των ωοθηκών (Minlikeeva et al, 2019).

Ο ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων (Human Papilloma Virus- HPV) έχει καταδειχθεί ότι είναι ο βασικός αιτιολογικός παράγοντας για την εμφάνιση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Η εμφάνιση του καρκίνου του τραχήλου εξαρτάται από την επικράτηση του HPV στον πληθυσμό μαζί με άλλους προδιοριστικούς παράγοντες που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής και τις ατομικές επιλογές αναφορικά με τη σεξουαλική ζωή. Χαρακτηριστικά, η σεξουαλική δραστηριότητα και η κύηση σε νεαρή ηλικία, το κάπνισμα, η ανοσοποιητική επάρκεια, ο τύπος και η διάρκεια χρήσης αντισυλληπτικών, η διατροφή και η κοινωνικο-οικονομική κατάσταση επηρεάζουν αθροιστικά την εμφάνιση της νόσου (Gadducci et al., 2011).

5.2. Περιβαλλοντικοί παράγοντες και καρκίνος του μαστού στις γυναίκες

5.2.1. Κάπνισμα

Ο Διεθνής Οργανισμός Έρευνας για τον Καρκίνο (IARC) δημοσίευσε το 2009 μια έκδοση αναφορικά με τους κινδύνους για την εμφάνιση καρκίνου και ανέφερε ότι με βάση τα αποτελέσματα μελετών μέχρι και το 2008 υπήρχε θετική συσχέτιση μεταξύ του καπνίσματος και του καρκίνου του μαστού. Συγκεκριμένα ανέφεραν ότι οι περισσότερες μελέτες κοόρτης έδειξαν συσχέτιση μεταξύ της μεγαλύτερης διάρκειας του καπνίσματος και της εμφάνισης καρκίνου ανεξάρτητα από την ηλικία έναρξης του καπνίσματος (IARC, 2009). Λίγα χρόνια αργότερα (2014) σε μια άλλη έκδοση γενικής χειρουργικής με σημαντικό αριθμό μελετών δημοσιευμένων μετά το 2000 υπολογίστηκε ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού εξαιτίας του καπνίσματος περίπου στο 9% (Alberg et al, 2014).

Το Αμερικανικό Ιατρικό Ινστιτούτο (IOM) το 2012 σε μια αναλυτική έκδοση για την επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων στην ανάπτυξη καρκίνου του μαστού αναφέρει ότι ο καπνός μπορεί να είναι ένας από τους καρκινογόνους παράγοντες που είναι πιο ισχυρός σε ορισμένα στάδια της ζωής καθώς ο μαστός δεν ωριμάζει πλήρως μετά από μια πρώτη πλήρη εγκυμοσύνη. Στην ίδια έκδοση γίνεται αναφορά σε πιδημιολογικές διαφοροποιήσεις ανάλογα με την εθνικότητα και τον τύπο καρκίνου του μαστού που αποδόθηκε σε πιθανή συσχέτιση μεταξύ του γονιδιώματος και περιβαλλοντικών παραγόντων που ενδεχομένως ευνοούν ή καταστέλλουν την εμφάνιση του καρκίνου και οδηγούν σε αυτές τις διαφοροποιήσεις. Αντίθετα οι DeRoo et al (2011) στην μετανάλυση τους αναφέρουν ότι η συσχέτιση μεταξύ ηλικίας έναρξης του καπνίσματος και εμφάνισης καρκίνου του μαστού είναι ασθενής (DeRoo et al, 2011).

Μια σειρά από πρόσφατες προοπτικές μελέτες ενισχύουν τη συσχέτιση μεταξύ του καπνίσματος και του καρκίνου του μαστού (carter et al, 2015; Ordonez-Mena et al, 2016).

Ανάλογα, σε πρόσφατα δημοσιευμένη μετανάλυση 44 μελετών των Duan et al (2017), με συνολικό δείγμα 184127 ασθενών με καρκίνο του μαστού, σε μελέτες που δημοσιεύτηκαν από το 2007 έως και το 2016, βρέθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ του καπνίσματος και της επιβίωσης μετά από διάγνωση καρκίνου του μαστού. Πιο συγκεκριμένα οι συγγραφείς αναφέρουν ότι το ενεργό κάπνισμα ενοχοποιείται ότι αυξάνει τη θνητότητα σημαντικά (έως και 59%) και επιδρά αρνητικά στο χρόνο επιβίωσης των ασθενών με καρκίνο του μαστού σε

σύγκριση με τους ασθενείς που δεν αναφέρουν ιστορικό καπνίσματος. Για τους πρώην καπνιστές τα δεδομένα υποδεικνύουν μέτρια αύξηση της συνολικής θνητότητας (περίπου 10%) αλλά αναφέρουν μη στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την θνητότητα που σχετίζεται με τον καρκίνο του μαστού (Duan et al, 2017).

Σε μια ακόμη μετανάλυση των Macacu et al (2015) μελετήθηκε η συσχέτιση της εμφάνισης καρκίνου του μαστού με το ενεργό και το παθητικό κάπνισμα. Οι συγγραφείς καταλήγουν ότι υπάρχουν συνεπείς ενδείξεις για μέτρια έως σημαντική αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε γυναίκες που καπνίζουν η οποία μειώνεται μετά τη διακοπή του καπνίσματος. Αντίθετα, η συσχέτιση του παθητικού καπνίσματος με τον σχετικό κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού είναι μέτρια με τις ενδείξεις όμως να έχουν αυξητική τάση στις μελέτες των τελευταίων ετών. (Macacu et al, 2015).

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει μια πρόσφατη μελέτη (2018) των Ko et al σε ένα δείγμα 700 περιπτώσεων με συνολικά 26711 ανθρωποετών παρακολούθησης μετά την αρχική διάγνωση. Η μελέτη διερεύνησε τη συσχέτιση μεταξύ καπνίσματος και καρκίνων του μαστού και των ωοθηκών που σχετίζονται με μετάλλαξη των γονιδίων BRCA1 και BRCA2. Σε σύγκριση με τους μη καπνιστές, το κάπνισμα συσχετίστηκε με έναν μέτριο αυξημένο κίνδυνο για όλους τους καρκίνους με την μετάλλαξη και επιπλέον ο κίνδυνος αυτός αυξάνεται με τη διάρκεια καπνίσματος και την ηλικία. Αυτή η προοπτική μελέτη δείχνει ότι το κάπνισμα σχετίζεται με μια μέτρια αύξηση των κινδύνων καρκίνου του μαστού και των ωοθηκών μεταξύ των γυναικών με μετάλλαξη BRCA1 ή BRCA2 (Ko et al, 2018).

5.2.2. Ακτινοβολία

Η έκθεση στην ιονίζουσα ακτινοβολία υποστηρίζεται από σαφείς και πολύ ισχυρές ενδείξεις ότι προκαλεί παράγοντα κινδύνου καρκινογένεσης για τον καρκίνο του μαστού. Ακόμη και η ιονίζουσα ακτινοβολία που χρησιμοποιείται για διαγνωστικούς ή θεραπευτικούς σκοπούς. Συνεπώς θα πρέπει οι προσπάθειες για την τυποποίηση και τη ρύθμιση της εφαρμογής ιατρικής διαγνωστικής ακτινοβολίας, να οδηγήσουν σε σημαντική μείωση του κινδύνου που συνδέεται με αυτή την περιβαλλοντική έκθεση (Hiatt & Brody, 2018).

Ο κίνδυνος καρκίνου του μαστού που προκαλείται από την ακτινοβολία σχετίζεται δετικά με μεγαλύτερη διάρκεια έκθεσης, υψηλότερη δόση ακτινοβολίας και νεότερη ηλικία έκθεσης. Αναφορικά με τον καρκίνο του

μαστού, άτομα με μετάλλαξη BRCA1 ή BRCA2 είναι πιο ευαίσθητοι στις επιβλαβείς επιδράσεις της ιονίζουσας ακτινοβολίας εξαιτίας της μειωμένης ικανότητας τους επιδιόρθωσης βλαβών στη διπλή έλικα του DNA (Drooger et al, 2015).

5.2.3. Φαρμακευτικοί παράγοντες και προϊόντα προσωπικής φροντίδας.

Ο καρκίνος του μαστού είναι μια ορμονικά εξαρτημένη κακοήθεια και η συσχέτιση των από του στόματος αντισυλληπτικών και της θεραπείας αντικατάστασης ορμονών με τον καρκίνο του μαστού έχει μελετηθεί διεξοδικά. Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών υποδεικνύουν ότι η χρήση τους ενέχει τον κίνδυνο καρκινογένεσης αλλά αφορά μόνο τους συστηματικούς χρήστες. Εάν γίνει διακοπή της θεραπείας ο κίνδυνος μειώνεται και ελαχιστοποιείται σχεδόν τέσσερα χρόνια από τη διακοπή. Καθώς η χρήση τους ως αντισυλληπτικά αφορά κυρίως νεαρές γυναίκες στην αναπαραγωγική τους ηλικία, κατά την περίοδο αυτή ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού είναι περιορισμένος. Καθώς αυξάνεται η ηλικία μειώνεται στον γενικό πληθυσμό ποσοστιαία η χρήση των αντισυλληπτικών και κατά συνέπεια και η καρκινογενετική τους επίδραση σε επίπεδο πληθυσμού (Hunter et al, 2010).

Η χρήση συνδυασμένης ορμονικής υποκατάστασης οιστρογόνου-προγεστερόνης κατά την εμμηνόπαυση ήταν μια κοινή πρακτική μέχρι έως ότου αποδείχτηκε ότι σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού. Ανάλογα και με τα από του στόματος αντισυλληπτικά η καρκινογόνος επίδραση μειώνεται σταδιακά με το χρόνο από τη πλήρη διακοπή της θεραπείας. Η μείωση της θεραπείας υποκατάστασης φαίνεται ότι λειτούργησε θετικά στον επιπολασμό της νεοπλασματικής νόσου (Hiatt & Brody, 2018).

Αυτό που είναι σημαντικό να κατανοήσουμε με βάση την ιστορική αξία της πρόκλησης καρκίνου στα κορίτσια γυναικών που είχαν λάβει διαιθυλοστιλβεστρούλη ως αντισύλληψη κατά τις προηγούμενες δεκαετίες ήταν ότι υπάρχουν επιδράσεις φαρμακευτικών ουσιών κατά την ενδομήτριο ζωή που μπορεί να συνδέονται με την εμφάνιση μορφών καρκίνου πολύ αργότερα στη ζωή του ανθρώπου. Η περίοδος της οργανογένεσης είναι μια περίοδος που η περιβαλλοντική επίδραση μπορεί να είναι σημαντική και τα αποτελέσματα της να είναι δύσκολο να συσχετιστούν καθώς η εμφάνιση τους μπορεί να αποκαλυφθεί πολύ αργότερα. Ο μακροχρόνιος χρόνος από την έκθεση σε δυνητικά επιβλαβείς χημικές ουσίες έως την εμφάνιση του καρκίνου του μαστού δημιουργεί προκλήσεις για το σχεδιασμό των αιτιολογικών μελετών και την εφαρμογή επιτυχημένων προγραμμάτων πρόληψης. Όμως παράθυρα

ευκαιρίας για καρκινογένεση υπάρχουν και σε άλλες περιόδους της γυναικείας ανάπτυξης, με περιόδους αυξημένης ευαισθησίας σε ενδοκρινικούς διαταράκτες καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής. Παραδείγματα περιόδων αυξημένης ευαισθησίας είναι εκτός από την περίοδο της εμβρυικής ανάπτυξης, η εφηβεία, η περίοδος της εγκυμοσύνης και η περίοδος κατά τη μετάβαση στην εμμηνόπαυση. Η αιτιολογική βάση κάτω από την οποία βασίζεται αυτή η θεώρηση είναι ότι τις περιόδους αυτές ο μαστός εμφανίζει σημαντικές δομικές και λειτουργικές μεταβολές και συνοδεύεται από ορμονικές διαταραχές (Terry et al, 2019).

Προτείνεται η έρευνα για τον καρκίνο του μαστού να επικεντρωθεί στην αποκάλυψη αυτών των παραθύρων έκθεσης που θα επιταχύνει την κατανόηση της αιτιολογίας της νόσου και την πρόληψη.

5.2.4. Ενώσεις που προκαλούν ενδοκρινικές διαταραχές (EDC).

Όπως προαναφέρθηκε σε προηγούμενο κεφάλαιο, υπάρχει μία σημαντική κατηγορία χημικών, οι ενδοκρινικοί διαταράκτες (EDCs), οι οποίοι ενοχοποιούνται για την καρκινογόνο δράση τους και την επιγενετική τους επίδραση. Οι μηχανισμοί με τους οποίους επιδρούν είναι υπό διερεύνηση καθώς συνεχώς ευρύνεται και η λίστα των ουσιών που εμφανίζουν ενδοκρινικές διαταραχές (Del Pup et al, 2016).

Οι ενδείξεις ότι οι ενδογενείς ορμόνες επηρεάζουν τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού εγείρουν παράλληλες ερωτήσεις σχετικά με τις επιπτώσεις των συνθετικών χημικών ουσιών που μιμούνται ή διακόπτουν τις ορμόνες, ιδιαίτερα την σηματοδότηση των οιστρογόνων. Πολλές χημικές ουσίες που σήμερα χρησιμοποιούνται ευρέως σε καταναλωτικά διατροφικά προϊόντα και καλλυντικά έχουν οιστρογονική δραστηριότητα (κυρίως σε μελέτες με επιμύες και *in vitro*). Επιπλέον ο ταχύς μεταβολισμός αυτών των ουσιών περιπλέκει περισσότερο τη διερεύνηση του μηχανισμού δράσης τους (Rodgers et al, 2018).

Οι ενδοκρινικοί διαταράκτες που μιμούνται τα οιστρογόνα όπως τα πολυχλωροδιφαινύλια (PCB), η δισφαινόλη Α (BPA) και οι φθαλικές ενώσεις αποτελούν χαρακτηριστικά παραδείγματα που ανευρίσκονται σε προϊόντα ευρείας χρήσεως. Παρόλο που η έκθεση σε ενδοκρινικούς διαταράκτες έχει τη δυνατότητα να παρεμβαίνει στον ενδοκρινικό έλεγχο της αναπαραγωγικής λειτουργίας και ανάπτυξης τόσο στον άνθρωπο όσο και στη φύση, τα περιορισμένα ερευνητικά δεδομένα καθιστούν δύσκολη την εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με τον υποτιθέμενο αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού που σχετίζεται με αυτές τις ουσίες (Morgan et al, 2017).

Συνοπτικά θα λέγαμε ότι τα διαδέσιμα στοιχεία για άμεση συσχέτιση μεταξύ της έκθεσης σε ενδοκρινικούς διαταράκτες και των διαφορετικών καρκίνων του μαστού είναι επί του παρόντος εξαιρετικά περιορισμένα.

5.2.5. Διατροφικοί παράγοντες – Χημικές ουσίες στα τρόφιμα.

Η κατανάλωση οινοπνεύματος ως αιτιώδης παράγοντας τεκμηριώνεται από σημαντικό αριθμό μελετών, πολλές εκ των οποίων μελέτες κοορτής (ΙΟΜ, 2012). Παρά τον μεγάλο αριθμό όμως των μελετών δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως εάν η κατανάλωση αλκοόλ σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρκινογένεσης συγκεκριμένες χρονικές ηλικιακές περιόδους. Η χρονική περίοδος μεταξύ της έναρξης της έμμηνου ρύσης και της πρώτης εγκυμοσύνης ενοχοποιείται ότι είναι ένα χρονικό διάστημα όπου ο ιστός του μαστού είναι ιδιαίτερα ευαίσθητος σε καρκινογόνους παράγοντες (Liu et al, 2013).

Συνεπώς η κατανάλωση οινοπνεύματος από τους νέους η οποία είναι συνήθης στις δυτικές κοινωνίες ενδέχεται να συσχετίζεται με αύξηση της έκθεσης αλλά εάν η πρόσληψη αλκοόλ δρα πρώιμα στη διαδικασία της ογκογένεσης του μαστού είναι ασαφής (Liu, Nguyen & Colditz, 2015).

Η καρκινογόνος δράση του αλκοόλ παραμένει ίδια σε ισχύ ανεξάρτητα από τον τύπο του αλκοολούχου ποτού. Η κατανάλωση αλκοόλ έχει μεγαλύτερη επίδραση στους ορμονοεξαρτώμενους όγκους, πιθανόν λόγω μηχανισμών που σχετίζονται με ορμονικές διαταραχές ή με τα ενδοκυττάρια σηματοδοτικά μονοπάτια και τους υποδοχείς (Suzuki et al, 2008).

Είναι σαφές ότι η κατανάλωση οινοπνεύματος επηρεάζει τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού μέσω της αλλαγής των ορμονικών επιπέδων και των συναφών βιολογικών οδών, του μεταβολισμού της αιθανόλης που οδηγεί σε καρκινογόνους παράγοντες και της αναστολής της οδού μεταβολισμού του άνδρακα

Από τα αποτελέσματα μετα-αναλύσεων φαίνεται ότι ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού σχετίζεται με το βαθμό κατανάλωσης του αλκοόλ. Παράλληλα όμως είναι ξεκάθαρο ότι η εμφάνιση καρκίνου του μαστού σχετίζεται ακόμη και με χαμηλή κατανάλωση αλκοόλ. Λόγω αυτής της ισχυρής σχέσης και της ποσότητας αλκοόλ που καταναλώνεται παγκοσμίως, η συχνότητα και η θνησιμότητα από τον καρκίνο του μαστού που οφείλεται σε αλκοόλ είναι μεγάλη (Shield, Soerjomataram & Rehm, 2016).

Η κατανάλωση φυτοοιστρογόνων φαίνεται να λειτουργεί προστατευτικά. Οι επιδημιολογικές μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις των φυτοοιστρογόνων στον καρκίνο του μαστού υποδεικνύουν ότι υπάρχει προστατευτική δράση ενάντια

στην εμφάνιση καρκίνου του μαστού, αλλά η τάση αυτή ισχυροποιείται όταν η κατανάλωση αφορά υψηλές δόσεις, όπως είναι η Ασιατική δίαιτα που είναι πλούσια σε σόγια (Wu et al, 2008).

Ανάλογα, σημαντικές πειραματικές μελέτες έδειξαν ότι πολλά διαιτητικά φυσικά προϊόντα θα μπορούσαν να δράσουν προστατευτικά έναντι της ανάπτυξης και εξέλιξης του καρκίνου του μαστού. Εκτός από τη σόγια που προαναφέραμε ανάλογη επίδραση πιστεύεται ότι έχει το ρόδι, τα εσπεριδοειδή, το μήλο, το σταφύλι, το μάνγκο, τα πράσινα λαχανικά, το τζίντζερ, το σκόρδο, το μαύρο κύμινο, και τα δημητριακά. Οι επιδράσεις τους κατά του καρκίνου του μαστού περιλαμβάνουν διαφορετικούς ενδοκυττάριους μηχανισμούς δράσης, που σχετίζονται με την αναστολή του πολλαπλασιασμού, τη μετανάστευση, τη μετάσταση και την αγγειογένεση των κυττάρων του όγκου του μαστού, διέγερση της απόπτωσης και διακοπή του κυτταρικού κύκλου και ευαισθητοποίηση των κυττάρων του όγκου του μαστού σε ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία (Li et al, 2017). Θετική επίδραση στην πρωτογενή πρόληψη του καρκίνου του μαστού υποστηρίζεται ότι έχει η Μεσογειακή δίαιτα που είναι πλούσια σε ελαιόλαδο (Toledo et al, 2017).

5.2.6. Συνήθειες τρόπου ζωής και άσκησης

Οι κατευθυντήριες γραμμές για την πρόληψη του καρκίνου του μαστού σύμφωνα με το World Cancer Research Fund (WCRF) και την Αμερικανική Αντικαρκινική Εταιρεία (ACS) συστήνουν τη διατήρηση φυσιολογικού σωματικού βάρους, την εκτέλεση συστηματικά σωματικής άσκησης μέτριας έντασης για τουλάχιστον 150 λεπτά την εβδομάδα, τον περιορισμό της κατανάλωσης αλκοόλ και την κατανάλωση φυτικής διατροφής (Harvie, Howell & Evans, 2015).

Μελέτες που διερεύνησαν την επίδραση της φυσικής δραστηριότητας και τον περιορισμό της κατανάλωσης του αλκοόλ αναφέρουν μειωμένο σχετικό κίνδυνο συγκριτικά με ομάδες που καταναλώνουν αλκοόλ και δεν γυμνάζονται συστηματικά, τόσο στην εμφάνιση προεμμηνοπαυσιακού όσο και μετεμμηνοπαυσιακού καρκίνου (Harvie, Howell & Evans, 2015). Παρότι η άσκηση δεν είναι απευθείας επίδραση του περιβάλλοντος σχετίζεται έμμεσα με αυτό μέσω των ευκαιριών για φυσική άσκηση που προσφέρει ο αστικός τρόπος ζωής. Η σωματική άσκηση φαίνεται να λειτουργεί ευεργετικά με δύο πιθανούς μηχανισμούς, Αφενός μέσω της μείωσης του σωματικού βάρους και κατά δεύτερο λόγω μέσω της μείωσης των επιπέδων των οιστρογόνων (Hiatt & Brody, 2018).

Μεταξύ των παραγόντων κινδύνου για τον καρκίνο του μαστού, οι Danaei et al. (2005) διαπίστωσαν ότι το 21% των θανάτων από καρκίνο του μαστού οφείλεται στην κατανάλωση αλκοόλ, την παχυσαρκία και στην έλλειψη σωματικής δραστηριότητας. Σε παρόμοιο συμπέρασμα κατέληξαν και οι Minlikeeva et al (2019) οι οποίοι διερεύνησαν τη συνδυαστική επίδραση της πλούσιας διατροφής σε λίπος, του καπνίσματος και της μειωμένης σωματικής άσκησης αναφορικά με την επιβίωση από τον καρκίνο του μαστού (Minlikeeva et al, 2019).

Οι καθημερινές συνθήκες διαβίωσης φαίνεται ότι σχετίζονται με την εμφάνιση του καρκίνου του μαστού. Τα οικοδομικά υλικά και ο τρόπος δόμησης των οικιών, η έκθεση των ανθρώπων σε διάφορους ατμοσφαιρικούς παράγοντες που σχετίζονται με τον τόπο διαβίωσης τους φαίνεται ότι επηρεάζουν τον σχετικό κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Σε πολυεθνικές κοινωνίες που χαρακτηρίζονται από χαμηλό κοινωνικοοικονομικό προφίλ και φτωχές συνθήκες διαβίωσης ο επιπολασμός της νόσου αυξάνεται. Περιοχές χωρίς χώρους άδλησης και πρασίνου περιορίζουν την δυνατότητα σωματικής άσκησης και κατά συνέπεια αυξάνουν τον κίνδυνο για καρκίνο. Ενώ σημαντικό ρόλο παίζει η ποιότητα των τροφών, η ποιότητα των χώρων διανομής και αποθήκευσης τους

αλλά και οι διατροφικές συνήθειες που υιοθετούν οι άνθρωποι (Hiatt & Brody, 2018).

Σύμφωνα με πρόσφατες εκδόσεις εμπειρογνομόνων, οι επιτυχείς αλλαγές στον τρόπο ζωής θα μπορούσαν να αποτρέψουν το 25% έως 30% των περιπτώσεων καρκίνου του μαστού. Αυτές οι μειώσεις θα επιτευχθούν μόνο εάν μπορούμε να εφαρμόσουμε στοχοθετημένα προγράμματα πρόληψης για τις γυναίκες και τις γυναίκες υψηλού κινδύνου σε προγράμματα πληθυσμιακής ανίχνευσης μαστού κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας, της εφηβείας και της πρώιμης ενηλικίωσης όταν ο ταχέως αναπτυσσόμενος μαστός είναι ιδιαίτερα ευαίσθητος στην καρκινογένεση (Harvie, Howell & Evans, 2015).

Αντίστοιχα με τον τρόπο ζωής η επαγγελματική έκθεση σε συγκεκριμένους παράγοντες ενδέχεται να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Στοιχεία από επιδημιολογικές μελέτες έχουν εντοπίσει μια σχέση μεταξύ του καρκίνου του μαστού και επαγγελματικών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένων των περιβαλλοντικών ερεθισμάτων. Πιο συγκεκριμένα επιδημιολογικές και πειραματικές μελέτες κατέδειξαν ότι η έκθεση σε ιονίζουσες και μη ιονίζουσες ακτινοβολίες, η νυχτερινή εργασία, η έκθεση σε παρασιτοκτόνα, πολυκυκλικούς αρωματικούς υδρογονάνθρακες και βαρέα μέταλλα σχετίζονται με εμφάνιση καρκίνου του μαστού, ιδιαίτερα σε νεαρή ηλικία (Fenga, 2016; Hiatt & Brody, 2018).

Αναφορικά με τα βαρέα μέταλλα, τα επιδημιολογικά στοιχεία για την αύξηση του κινδύνου καρκίνου του μαστού είναι περιορισμένα, ίσως επειδή οι περισσότερες επαγγελματικές μελέτες βαρέων μετάλλων έχουν γίνει σε άνδρες. Εντούτοις, τόσο ο μόλυβδος όσο και το κάδμιο έχουν οιστρογονικές ιδιότητες και έχουν συσχετιστεί με καρκίνο του μαστού σε ανθρώπινες επιδημιολογικές μελέτες. Η έκθεση σε μόλυβδο έχει συσχετιστεί με καθυστερημένη έναρξη της έμμηνου ρύσης (Hiatt & Brody, 2018).

Ωστόσο, οι μηχανισμοί με τους οποίους οι επαγγελματικοί παράγοντες μπορούν να ενεργοποιήσουν την έναρξη και εξέλιξη του καρκίνου του μαστού, πρέπει να διασαφηνιστούν. Επιπλέον, είναι απαραίτητο να συνεχιστεί συστηματικά η αξιολόγηση των επαγγελματικών περιβάλλοντων για την ανίχνευση έκθεσης υψηλού κινδύνου ειδικά σε επαγγέλματα με αυξημένη συχνότητα καρκίνου του μαστού συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό (Fenga, 2016).

Για παράδειγμα είναι γνωστό ότι η έκθεση στο τεχνητό φως που σχετίζεται με την εργασία τη νύχτα (εργασία σε βάρδιες) ή σε περιβάλλοντα χωρίς φυσικό φωτισμό, σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Το IARC έχει ταξινομήσει την εργασία βάρδιας ως πιθανώς καρκινογόνο έκθεση

για τον καρκίνο του μαστού παρότι ο ακριβής μηχανισμός είναι ασαφής (IARC, 2010). Ένας πιθανός μηχανισμός αναφέρεται στην καταστολή της μελατονίνης, η οποία συνήθως αυξάνεται φυσιολογικά κατά τη διάρκεια της νύχτας και έχει αντιστρογονικές ιδιότητες (Graham et al, 2001).

Όμως θα πρέπει να γίνει διερεύνηση του μηχανισμού πρόκλησης καθώς στον τομέα της υγείας και σε άλλα επαγγέλματα με κυκλικό ωράριο σημαντικό ποσοστό του εργατικού δυναμικού είναι γυναίκες.

Κεφάλαιο 6. Συζήτηση

Στη μελέτη μας αναλύθηκαν ευρήματα προηγούμενων μελετών αναφορικά με την επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων στην εμφάνιση καρκίνου του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος και του καρκίνου του μαστού στο γυναικείο πληθυσμό. Είναι σαφές ότι η εμφάνιση τους είναι πολυπαραγοντική και οι ακριβείς μηχανισμοί είναι σε πολλές περιπτώσεις υπό διερεύνηση. Η συχνότητα εμφάνισης των διαφορετικών τύπων γυναικολογικού καρκίνου δείχνει μια διαχρονική μεταβλητότητα που σχετίζεται με μείωση σε περιπτώσεις όπου έχουμε αποτελεσματική θεραπεία ή/και αποτελεσματική πρωτογενή πρόληψη. Ενώ σε άλλες περιπτώσεις έχουμε σημαντική αύξηση που σχετίζεται με αυξημένη έκθεση, αλλαγή του τρόπου ζωής και διατροφής και επαγγελματική ή περιβαλλοντική έκθεση.

Για παράδειγμα σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης μας αναφορικά με την θνητότητα από τον καρκίνο των ωοθηκών εμφανίζεται μια τάση μείωσης κατά τις τελευταίες δύο δεκαετίες σε διεθνές επίπεδο και κυριοτερα στις δυτικές κοινωνίες (Ευρώπη, Αμερική & Αυστραλία) ενώ σε άλλες περιπτώσεις (Ασία & Αφρική) παρουσιάζονται σημαντικές επιδημιολογικές διαφοροποιήσεις. Ενδεικτικά, ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας παραμένει η κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο στις γυναίκες σε 42 χώρες οι οποίες είναι αναπτυσσόμενες ή με χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο (αναδυόμενες οικονομικά χώρες) ενώ στις δυτικές χώρες ο κίνδυνος είναι εξαιρετικά πιο χαμηλός, όπως για παράδειγμα στη Φινλανδία που έρχεται στη 19η θέση. Τέτοιες αξιοσημείωτες γεωγραφικές αντιθέσεις αντικατοπτρίζουν τις διαφορές στην έκθεση στους παράγοντες κινδύνου και τις σοβαρές ανισότητες όσον αφορά την πρόσβαση σε επαρκή προληπτικό ή προσυμπτωματικό έλεγχο και αποτελεσματικές εγκαταστάσεις θεραπείας μετά τη διάγνωση του καρκίνου.

Ως ένα επιπλέον παράδειγμα, στην ΕΕ ως σύνολο, η μείωση ήταν περίπου 5% σε όλες τις ηλικίες (από 6,2 έως 5,9 / 100 000, παγκόσμιο πρότυπο) και ήταν μεγαλύτερη σε γυναίκες μέσης ηλικίας (περίπου 10%, από 10,8 έως 9,9 / 100 000 στην ηλικία 35-64). Η χρήση φαρμάκων για την αύξηση της γονιμότητας φαίνεται να μην ενοχοποιείται αντίθετα η χρήση σκευασμάτων ορμονικής υποκατάστασης στην εμμηνόπαυση εμφανίζει σχετικό κίνδυνο που δεν μπορεί να θεωρηθεί αμελητέος σε απόλυτες τιμές σε κλίμακα δημόσιας υγείας (Beral et al, 2015; La Vecchia, 2017).

Ο καρκίνος του μαστού εμφανίζεται ως μορφή καρκίνου με την μεγαλύτερη συχνότητα στον γυναικείο πληθυσμό παγκόσμια αλλά και ειδικότερα στην

Ευρώπη και την Ελλάδα. Παράλληλα αποτελεί μια από τις κυριότερες αιτίες θανάτου σχετιζόμενη με την εμφάνιση καρκίνου στις γυναίκες (αντιστοιχεί μεσοσταθμικά περίπου στο 15% των συνολικών θανάτων από καρκίνο στον γυναικείο πληθυσμό). Σύμφωνα με τα επιδημιολογικά δεδομένα που παρουσιάσαμε από τις διάφορες μελέτες όμως εντοπίζονται διαφορές ανάμεσα στα κράτη ανάλογα με το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο και την υποδομή σε προγράμματα πρόληψης και θεραπείας. Σε πρόσφατη δημοσίευση ο σχετικός κίνδυνος για τη χώρα μας παραμένει σταθερός όμως στην ηλικιακή ομάδα άνω των 69 ετών αναμένεται από το 2020 να παρατηρηθεί αύξηση σε σχέση με το 2010 (πρόβλεψη για αθροιστική τιμή σχετικού κινδύνου SMR=1.01), ενώ σε άλλες χώρες της Ευρώπης προβλέπεται μείωση (Cleries et al, 2018). Η ανάγκη υιοθέτησης εθνικής εμβέλειας προγραμμάτων προληπτικού ελέγχου καρκίνου του μαστού και η καλύτερη πληροφόρηση του γυναικείου πληθυσμού έχει αναγνωριστεί ως μια πολιτική υγείας η οποία αναμένεται ότι θα μπορούσε να μειώσει την επίπτωση και τη θνητότητα του καρκίνου του μαστού στη χώρα μας.

Όπως υποδείξαμε στην αρχή αυτής της ανασκόπησης, ο καρκίνος του μαστού είναι περίπλοκος. Ο μεγάλος αριθμός των περιβαλλοντικών παραγόντων που πρέπει να εξεταστούν πόσο μάλλον η συνεχώς αυξανόμενη κατανόηση των γενετικών παραλλαγών, των αλληλεπιδράσεων γονιδίου-περιβάλλοντος και των χαρακτηριστικών του όγκου καθιστά δύσκολη την πλήρη κατανόηση του τρόπου με τον οποίο το εξωτερικό περιβάλλον παίζει αιτιολογικό ρόλο στη συχνότητα και τη θνησιμότητα του καρκίνου του μαστού. Εντοπίζονται σημαντικές μεθοδολογικές προκλήσεις για τη διερεύνηση περιβαλλοντικών παραγόντων και καρκίνου του μαστού. Ενώ οι προσπάθειες μοντελοποίησης των πολύπλοκων παραγόντων που εμπλέκονται στην αιτιολογία του καρκίνου του μαστού πρέπει να κάνουν σημαντικές υποθέσεις που επηρεάζουν την τελική αποτελεσματικότητα του μοντέλου (Hiatt et al, 2014; Hiatt & Brody, 2018). Ενώ σημαντικό περιοριστικό ρόλο παίζει και ο χρόνος παρακολούθησης των ασθενών που στην περίπτωση της περιβαλλοντικής επίδρασης απαιτεί μεγάλα χρονικά διαστήματα.

Αναφορικά με την Ελλάδα, η υψηλή συχνότητα καρκίνου του μαστού και των νεοπλασιών του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος σε σχέση με τις ανεπτυγμένες χώρες της Ε.Ε. μπορεί να αποδοθεί εν μέρει στην έλλειψη εθνικού προγράμματος προσυμπτωματικού ελέγχου. Ως αποτέλεσμα η διάγνωση να πραγματοποιείται δυνητικά σε πιο προχωρημένο στάδιο. Ταυτόχρονα, επιβαρυντικά συμβάλλει η γεωγραφική ιδιαιτερότητα της χώρας και

η ευρεία κατανομή του πληθυσμού που σε γεωγραφικά απομονωμένες, απομακρυσμένες περιοχές (μικρά νησιά και ορεινές περιοχές) στη χώρα η πρόσβαση σε υπηρεσίες πρόληψης και θεραπείας είναι εξαιρετικά περιορισμένη. Αυτό έρχεται να υποστηρίξει πρόσφατη μελέτη που αναφέρει δυσμενέστερα αποτελέσματα αναφορικά με τον καρκίνο του μαστού μεταξύ των γυναικών που κατοικούν σε απομακρυσμένες περιοχές στην ελληνική περιφέρεια (Panagoroulou et al, 2012).

Στη μελέτη μας έγινε μια σημαντική προσπάθεια να αποτυπωθούν οι δυναμικές συνέργειας των περιβαλλοντικών παραγόντων στην εμφάνιση του καρκίνου τόσο του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος όσο και του μαστού. Αυτό έγινε επί της ουσίας για να αποτυπωθεί όσο είναι εφικτό η επίδραση του πραγματικού περιβάλλοντος στο οποίο διαβούμε. Σε αυτό οι φαρμακευτικές, φυσικές και χημικές ουσίες βρίσκονται συχνά σε μείγματα όπως συμβαίνει για παράδειγμα με τη χρήση καλλυντικών ή την έκθεση σε διατροφικούς ή ατμοσφαιρικούς ενδοκρινικούς διαταράκτες. Σημαντικό ρόλο στην επίδραση της έκθεσης έχει η διάρκεια και η χρονικότητα της και αν αυτή συμπίπτει με διαστήματα αυξημένης ευαισθησίας σε καρκινογένεση κατά τη διάρκεια ζωής της γυναίκας. Ειδικά ο μαστός και η μήτρα αναπτύσσεται και ωριμάζει μετά τη γέννηση και ελέγχεται ορμονικά. Κατά συνέπεια τα αποτελέσματα αναφορικά με την επίπτωση του καπνίσματος στην επιβίωση των ασθενών με καρκίνο είναι εν μέρει αντιφατικά. Η προφανής αιτιολόγηση της σχετικής αντίφασης τους οφείλεται σε διαφορετικές μεθοδολογικές προσεγγίσεις και σε θέματα που σχετίζονται με το μέγεθος του δείγματος, τη χώρα προέλευσης και τη διάρκεια του χρόνου παρακολούθησης των ασθενών μετά τη διάγνωση. Μεταξύ αυτών φαίνεται ότι η μεγαλύτερη ανομοιογένεια σχετίζεται με το χρόνο παρακολούθησης των ασθενών και τον υπολογισμό της επιβίωσης για το αντίστοιχο χρονικό διάστημα. Πιο συγκεκριμένα οι Dun et al (2017) αναφέρουν ότι χρειάζεται διάστημα μεγαλύτερο των δέκα ετών παρακολούθησης για να φανεί η επίδραση του καπνίσματος στην σχετιζόμενη με τον καρκίνο του μαστού επιβίωση. Ανεξάρτητα όμως με τον καρκίνο του μαστού η επίδραση του καπνίσματος είναι αποδεδειγμένα συσχετισμένη με αυξημένη θνητότητα σε σχέση με τους μη καπνιστές (Pan et al, 2015; O'Donovan, Hamer & Stamatakis, 2017).

Επιπρόσθετα, παρά τα όσα είναι γνωστά για τις συνέπειες του καπνίσματος στην υγεία, το κάπνισμα εξακολουθεί να αποτελεί μία από τις σημαντικότερες παγκόσμιες κρίσεις υγείας της εποχής μας. Με βάση τα ευρήματα των μελετών που αναλύθηκαν, υπάρχουν συνεπείς ενδείξεις για μέτρια έως σημαντική αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε γυναίκες που είναι

ενεργές καπνίστριες. Παράλληλα, τα στοιχεία για μια μέτρια αύξηση του κινδύνου με το παθητικό κάπνισμα είναι πιο σημαντικά από μερικά χρόνια πριν. Ωστόσο, τα αποτελέσματα για το παθητικό κάπνισμα είναι πιο ευαίσθητα στην ερμηνεία λόγω της δυσκολίας να εκτιμηθεί με σχετική ακρίβεια και να ποσοτικοποιηθεί ο βαθμός έκθεσης στο παθητικό κάπνισμα και εξαιτίας του σχετικά μικρότερου αριθμού διαθέσιμων μελετών (Macacu et al, 2015). Επιπλέον η διάρκεια του καπνίσματος σχετίζεται θετικά με την εμφάνιση καρκίνου του μαστού ανεξάρτητα από την ηλικία έναρξης της καπνιστικής συνήθειας και την ηλικία έναρξης ή άλλων χαρακτηριστικών σχετιζομένων με την εμμηνόπαυση (IARC, 2009; DeRoo et al., 2011; Macacu, 2015).

Από την άλλη η τεχνολογική εξέλιξη έχει οδηγήσει σε σύνθεση εξαιρετικά αυξημένου αριθμού βιομηχανικών ουσιών που είναι αδύνατο να διερευνηθούν σύντομα και εξίσου αποτελεσματικά. Απαιτούνται μεγάλες κοορτές σε μέγεθος και σε διάρκεια παρακολούθησης ενώ ίσως να χρειάζεται και διαφορετική μεθοδολογική προσέγγιση με την ανάλυση big data και σύγχρονα συστήματα επιδημιολογικής επιτήρησης και καταγραφής. Άλλωστε οι αξιολογήσεις του κινδύνου για την υγεία σήμερα βασίζονται όχι μόνο σε επιδημιολογικές μελέτες στον άνθρωπο, αλλά και σε μελέτες ελεγχόμενης έκθεσης σε ανθρώπους, τοξικολογικές μελέτες σε ζώα και μηχανιστικές μελέτες.

Αλλαγή του τρόπου ζωής με διατροφικές αλλαγές και αύξηση της σωματικής άσκησης φαίνεται να λειτουργούν αποτελεσματικά στον τομέα της πρωτογενούς πρόληψης του καρκίνου του μαστού και του γυναικολογικού καρκίνου. Οι Hiatt & Brody (2018) χαρακτηριστικά προτείνουν ότι μια πληρέστερη κατανόηση των αλληλεπιδράσεων μεταξύ των περιβαλλοντικών ρύπων, της σωματικής δραστηριότητας και της διατροφής θα προσφέρει περισσότερες ευκαιρίες πρόληψης αναφορικά με τον καρκίνο του μαστού.

Κεφάλαιο 7. Συμπεράσματα - Προτάσεις

7.1. Συμπεράσματα

Η καλύτερη κατανόηση της αιτιολογικής φύσης και της ετερογένειας του καρκίνου του μαστού είναι κρίσιμη ώστε να βοηθήσει τους ερευνητές να βελτιώσουν το σχεδιασμό και την ερμηνεία των μελετών πιθανών παραγόντων κινδύνου. Ενώ καταλυτικής σημασίας είναι και η επίδραση της στους κλινικούς καθώς μπορεί να κατευθύνει την πρόληψη της νόσου, την πρόωπη διάγνωση και την επιλογή της καταλληλότερης θεραπείας.

Η πολυπαραγοντικότητα της εμφάνισης του καρκίνου και η συμβολή περιβαλλοντικών παραγόντων στην εμφάνιση και τη θνητότητα του καρκίνου επιβεβαιώνεται και από τη μελέτη μας. Παράλληλα υπογραμμίζεται η αλλαγή των επιδημιολογικών χαρακτηριστικών των διαφορετικών τύπων γυναικολογικού καρκίνου και καρκίνου του μαστού που σχετίζεται κυρίως με τις δημόσιες επιλογές πρόληψης και προσβασιμότητας στις υπηρεσίες υγείας και τις έντονες γεωγραφικές αντιθέσεις αναφορικά με την επιδημιολογία του καρκίνου ακόμη και σε περιοχές της ίδιας χώρας

Από την άλλη οι αλλαγές στο περιβάλλον και τον τρόπο ζωής αυξάνουν την έκθεση σε παράγοντες που έχουν μελετηθεί ελάχιστα ή και καθόλου. Ο καρκίνος του μαστού και οι καρκίνοι του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος εμφανίζουν αυξημένη συχνότητα τόσο στις ανεπτυγμένες όσο και στις αναπτυσσόμενες χώρες παρά τις σημαντικές κατά περιπτώσεις διαφοροποιήσεις τους. Σε αυτό το πλαίσιο η ανάγκη υιοθέτησης εθνικής εμβέλειας προγράμματός προληπτικού ελέγχου καρκίνου του μαστού και η καλύτερη πληροφόρηση του γυναικείου πληθυσμού έχει αναγνωριστεί ως μια πολιτική υγείας η οποία αναμένεται ότι θα μπορούσε να μειώσει την επίπτωση και τη θνητότητα του καρκίνου του μαστού στη χώρα μας, να αυξήσει την συμμετοχή στον εμβολιασμό κατά του HPV και την οργάνωση στοχευμένων προγραμμάτων αγωγής υγείας σε επιλεγμένες ομάδες και κυρίως κατά τις περιόδους αυξημένης πιθανότητας καρκινογένεσης στις διαφορετικές περιόδους ανάπτυξης του γυναικείου σώματος.

Στη μελέτη μας έγινε μια σημαντική προσπάθεια να αποτυπωθούν οι δυναμικές συνέργειας των περιβαλλοντικών παραγόντων στην εμφάνιση του καρκίνου τόσο του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος όσο και του μαστού. Σημαντικό ρόλο στην επίδραση της έκθεσης έχει η διάρκεια και η χρονικότητα της. Χαρακτηριστικά, τόσο η συχνότητα εμφάνισης όσο και η θνητότητα των γυναικολογικών καρκίνων συνδέονται ισχυρά με το κάπνισμα. Η ισχυρή

ευεργετική επίδραση της διακοπής του καπνίσματος είναι ένα σημαντικό εύρημα που θα στηρίξει περαιτέρω τις πολιτικές δημόσιας υγείας για τη διακοπή του καπνίσματος αλλά παράλληλα αποτελεί χρήσιμο εύρημα για τα προγράμματα πρωτογενούς πρόληψης.

Συμπερασματικά, αυτή η ανασκόπηση έχει τεκμηριώσει πολλούς από τους παράγοντες που σχετίζονται με τον καρκίνο του μαστού στο περιβάλλον και δρουν αυτόνομα ή συνεργικά. Συνεπώς, οι περιβαλλοντικοί παράγοντες που ενοχοποιούνται για καρκινογένεση, μπορεί να έχουν άμεσες επιπτώσεις ή μπορεί να ενεργούν έμμεσα μέσω μεσολαβητών ή αθροιστικής συνέργειας. Είμαστε σαφώς σε μια εποχή που πρέπει να εξεταστούν σύνθετες αλληλεπιδράσεις, αιτιώδεις παράγοντες και πολλαπλές οδοί αιτιώδους συνάφειας.

7.2. Κλινική σημαντικότητα

Η μελέτη της κατανομής του καρκίνου του μαστού και του καρκίνου του αναπαραγωγικού συστήματος στις γυναίκες και η ανάδειξη των καθοριστικών παραγόντων της συχνότητας και της θνητότητας τους ήταν ο βασικός σκοπός αυτής της ανασκοπικής μελέτης.

Τα αποτελέσματα της μελέτης μας υποδεικνύουν την αξία της κλινικής επαγρύπνησης, δηλαδή την συστηματική παρακολούθηση και τη μελέτη των χαρακτηριστικών εμφάνισης του καρκίνου του μαστού και του αναπαραγωγικού συστήματος σε σχέση με την εφαρμογή πρωτογενούς πρόληψης, την εφαρμογή αποτελεσματικού & συστηματικού ελέγχου και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας.

Από την άλλη στους συγκεκριμένους τύπους καρκίνου, αλλά γενικότερα και στον καρκίνο ως νόσο, αναγνωρίζεται η σημαντική συμβολή των επιδημιολογικών μελετών αιτιότητας και παρακολούθησης των νόσων. Σε μια σύνθετη επίδραση όπως αυτή που επιφέρουν οι περιβαλλοντικοί παράγοντες στην πρόκληση και την εξέλιξη του καρκίνου αλλά και της αποτελεσματικότητας των θεραπευτικών επιλογών, η γνώση και η συλλογή έγκυρων και με ακρίβεια πληροφοριών ή ενδείξεων είναι εξαιρετικά χρήσιμη στη καθοδήγηση της καθημερινής κλινικής πρακτικής. Αναγνωρίζεται δηλαδή, η σημασία αποτύπωσης των αιτιολογικών περιβαλλοντικών παραγόντων που προκαλούν νεοπλασίες του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού και επιδρούν στην αποτελεσματικότητα της θεραπείας ή την επανεμφάνιση και υποτροπή της νόσου.

Επιπρόσθετα, ο προσδιορισμός των αιτιολογικών προσδιοριστών ή προσδιοριστών που επηρεάζουν την εξέλιξη μιας νεοπλασματικής νόσου προσφέρει τη δυνατότητα αναθεώρησης υπάρχοντων αιτιολογικών μοντέλων και μοντέλων συνέργειας με βάση τους προσδιοριστικούς παράγοντες που αποτυπώθηκαν. Κατά συνέπεια η αναθεώρηση των αιτιολογικών μοντέλων επίδρασης με τη σειρά τους προσφέρουν έδαφος για γόνιμο διάλογο σε όλα τα επίπεδα διαμόρφωση των πολιτικών υγείας. Ειδικά για τους περιβαλλοντικούς παράγοντες, η συμβολή μελετών όπως η παρούσα, στην οργάνωση προγραμμάτων αγωγής υγείας και την ενημέρωση του κοινού είναι εξαιρετικά σημαντική. Ενώ τα αποτελέσματα αναφορικά με την σωματική άσκηση, την συνέργεια με την διατροφή και τον τρόπο ζωής εν γένει αναμένεται ότι θα ήταν χρήσιμα για την ενίσχυση προγραμμάτων σωματικής άσκησης και διαμόρφωση κατάλληλων χώρων σε αστικά κέντρα. Επιπρόσθετα, η ανασκοπική μας μελέτη

αναγνωρίζει τη σημασία της σωστής διατροφής και της διακοπής του καπνίσματος στην πρόληψη εμφάνισης του καρκίνου του μαστού και του γεννητικού συστήματος στις γυναίκες. Συνεπώς, η αναγνώριση του προστατευτικού ρόλου της Μεσογειακής διατροφής και η υιοθέτηση υγιεινών συνηθειών αναφορικά με την κατανάλωση αλκοόλ και το κάπνισμα αποτελεί μια ακόμη σημαντική κλινική παρατήρηση η οποία παρά τη διαχρονική της αναγνώριση, συνεχίζει να είναι επίκαιρη και να επιβεβαιώνεται και στις πιο σύγχρονες μελέτες.

Τα κλινικά συμπεράσματα της μελέτης μας ευχόμαστε να είναι χρήσιμα στους κλινικούς στην καθημερινή τους πρακτική αλλά και να αποτελέσουν χρήσιμο εργαλείο για το σχεδιασμό προγραμμάτων ενημέρωσης και διατροφής στα σχολεία, για τους υπεύθυνους χάραξης δημόσιας υγείας στη χώρα μας.

7.3. Προτάσεις για το μέλλον

Η ανάλυση των αποτελεσμάτων της μελέτης μας οδήγησε στην αποτύπωση σημαντικών περιορισμών στην πρόληψη και την αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού και του γεννητικού συστήματος στις γυναίκες. Θέματα που αφορούν την προσβασιμότητα σε προγράμματα για την πρωτογενή πρόληψη, τον προσυμπτωματικό έλεγχο, την πρόωμη αναγνώριση και τη θεραπεία της νόσου αναδεικνύονται έντονα σε κάθε επίπεδο, ακόμη και στις ανεπτυγμένες κοινωνικοοικονομικά χώρες.

Με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης μας προτείνουμε για το μέλλον την ενίσχυση της αιτιολογικής έρευνας για την επίδραση παραγόντων του περιβάλλοντος στην ανάπτυξη του καρκίνου στις γυναίκες, με έμφαση και στη μελέτη της έκθεσης τους σε περιβαλλοντικούς κινδύνους. Προτείνεται η δημιουργία οργανωμένων επιδημιολογικών βάσεων και εμπλουτισμός τους με δεδομένα τόσο σε εθνικό όσο και σε διακρατικό επίπεδο. Η ανάλυση δεδομένων του προσυμπτωματικού ελέγχου από μεγάλες βάσεις δεδομένων θα ενισχύσει την προσπάθεια ανάπτυξης αιτιολογικών μοντέλων συνέργειας, κάτι που είναι σημαντικό για τον Ελλαδικό χώρο μιας και τα δεδομένα τα οποία υπάρχουν είναι περιορισμένα.

Προτείνεται σε επίπεδο πολιτικής υγείας η αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού και του τραχήλου της μήτρας ως προτεραιότητα. Η σύσταση εθνικού προγράμματος ενημέρωσης και σχεδίου δράσης για την αντιμετώπιση του καρκίνου στη χώρα μας θα ήταν μια θετική εξέλιξη.

Ενώ σημαντικό είναι οι μελέτες στο μέλλον να μην εστιάσουν μόνο στο κόστος και την αποτελεσματικότητα των προγραμμάτων πρόληψης, προσυμπτωματικού ελέγχου και θεραπείας αλλά να εστιάσουν παράλληλα και στην ανάγκη παροχής ανακουφιστικής φροντίδας αλλά και στην ποιότητα ζωής που βιώνουν οι γυναίκες ασθενείς.

Βιβλιογραφικές αναφορές

- Adams S, Lin J, Brown D, Shriver CD, Zhu K. Ultraviolet Radiation Exposure and the Incidence of Oral, Pharyngeal and Cervical Cancer and Melanoma: An Analysis of the SEER Data. *Anticancer Res.* 2016;36(1):233-7.
- Alberg AJ, Shopland DR, Cummings KM. The 2014 Surgeon General's report: commemorating the 50th Anniversary of the 1964 Report of the Advisory Committee to the US Surgeon General and updating the evidence on the health consequences of cigarette smoking. *Am J Epidemiol.* 2014;179(4):403-12.
- Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, de Sanjosé S, Saraiya M, Ferlay J, Bray F. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health.* 2020;8(2):e191-e203.
- Arenbergerová M, Fialová A, Pojezná E, Sefrnová P, Arenberger P, Havráňková A, Vedral T, Simková M, Košťálová M. Vulvar melanoma. *Ceska Gynekol* 2013, 78:351-Arenbergerová et al 2013
- Barchitta M, Maugeri A, Quattrocchi A, Agrifoglio O, Scalisi A, Agodi A. The Association of Dietary Patterns with High-Risk Human Papillomavirus Infection and Cervical Cancer: A Cross-Sectional Study in Italy. *Nutrients.* 2018;10(4).
- Benoit MF, Williams-Brown Y, Edwards CL. *Gynecologic oncology handbook : an evidence-based clinical guide.* 2nd edition. New York, 2017, Demos Medical Publishing, ISBN 9781620701195.
- Beral V, Gaitskell K, Hermon C, Moser K, Reeves G, et al. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *Lancet*, 2015;385:1835–1842.
- Beral V, Reeves G, Bull D, Green J, MillionWomen Study Collab. Breast cancer risk in relation to the interval between menopause and starting hormone therapy. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2011; 103:296–305.
- Bonotto M, Gerratana L, Poletto E, Driol P, Giangreco M, Russo S, et al. Measures of outcome in metastatic breast cancer: insights from a real-world scenario. *Oncologist.* 2014;19:608–615.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018 Nov;68(6):394-424
- Brody JG1, Rudel RA. Environmental pollutants and breast cancer. *Environ Health Perspect.* 2003;111(8):1007-19.

- Carpenter DO. Human disease resulting from exposure to electromagnetic fields. *Rev Environ Health*. 2013;28(4):159-72.
- Carter BD, Abnet CC, Feskanich D, Freedman ND, Hartge P, Lewis CE, et al. Smoking and mortality—beyond established causes. *N Engl J Med* 2015;372:631–40.
- Castanon A, Landy R, Sasieni P. How much could primary human papillomavirus testing reduce cervical cancer incidence and morbidity? *J Med Screen* 2013, 20:99-103.
- Champer M, Wong AM, Champer J, Brito IL, Messer PW, Hou JY, Wright JD. The role of the vaginal microbiome in gynaecological cancer. *BJOG*. 2018;125(3):309-315.
- Chiaffarino F, Ricci E, Cipriani S, Chiantera V, Parazzini F. Cigarette smoking and risk of uterine myoma: systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016;197:63-71.
- Cibula, D., Pötter, R., Chiva, L., Planchamp, F., Avall-Lundqvist, E., Cibula, D., Raspollini, M., R. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients With Cervical Cancer. *International Journal of Gynecological Cancer*, 2018;28 (4), 641–655.
- Clèries R, Rooney RM, Vilardell M, Espinàs JA, Dyba T, Borrás JM. Assessing predicted age-specific breast cancer mortality rates in 27 European countries by 2020. *Clin Transl Oncol*. 2018;20(3):313-321.
- Conroy SM, Clarke CA, Yang J, Shariff-Marco S, Shvetsov YB, et al. Contextual impact of neighborhood obesogenic factors on postmenopausal breast cancer: the Multiethnic Cohort. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 2017; 26:480–89.
- Conroy SM, Shariff-Marco S, Koo J, Yang J, Keegan TH, et al. Racial/ethnic differences in the impact of neighborhood social and built environment on breast cancer risk: the Neighborhoods and Breast Cancer Study. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 2017; 26:541–52.
- Coombs NJ, Taylor R, Wilcken N, et al. HRT and breast cancer: impact on population risk and incidence, *European Journal of Cancer*. 2005; 41(2): 1775-1781.
- Dafni U, Grimi I, Xyrafas A, Eleftheraki AG, Fountzilas G. Fifteen-year trends in metastatic breast cancer survival in Greece. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;119:621.
- Danaei G, Vander Hoorn S, Lopez AD, Murray CJ, Ezzati M, Comparative Risk Assessment collaborating. Causes of cancer in the world: comparative

- risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. *Lancet*, 2005; 366:1784-1793.
- Del Pup L, Mantovani A, Cavaliere C, Facchini G, Luce A, Sperlongano P, Caraglia M, Berretta M. Carcinogenetic mechanisms of endocrine disruptors in female cancers. *Oncol Rep*. 2016;36(2):603-12.
 - DeRoo, L. A., P. Cummings, and B. A. Mueller. 2011. Smoking before the first pregnancy and the risk of breast cancer: A meta-analysis. *Am J Epidemiol* 174(4):390–402.
 - Drooger JC, Hoening MJ, Seynaeve CM, Baaijens MH, Obdeijn IM, Sleijfer S, Jager A. Diagnostic and therapeutic ionizing radiation and the risk of a first and second primary breast cancer, with special attention for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a critical review of the literature. *Cancer Treat Rev*. 2015;41(2):187-96.
 - Duan W, Li S, Meng X, Sun Y, Jia C. Smoking and survival of breast cancer patients: A meta-analysis of cohort studies. *Breast*. 2017;33:117-124.
 - Edefonti V, Randi G, Decarli A, La Vecchia C, Bosetti C, Franceschi S, et al. Clustering dietary habits and the risk of breast and ovarian cancers. *Ann Oncol*, 2009; 20:581–590.
 - Eurostat 2019 (Source: Statistics Explained assessed 28/11/2019. (<https://ec.europa.eu/eurostat/statisticsexplained/>))
 - ΕΟΠΕ - Εταιρεία Ογκολόγων Παθολόγων Ελλάδας. Καρκίνος Ωοθηκών. 2020; Available from: <http://www.hesmo.gr> (Assessed 06/01/2020).
 - Feldman CH, Liu J, Feldman S, Solomon DH, Kim SC. Risk of high-grade cervical dysplasia and cervical cancer in women with systemic lupus erythematosus receiving immunosuppressive drugs. *Lupus*. 2017;26(7):682-689.
 - Fenga C. Occupational exposure and risk of breast cancer. *Biomed Rep*. 2016; 4(3): 282–292.
 - Fenton SE, Birnbaum LS. Timing of Environmental Exposures as a Critical Element in Breast Cancer Risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(9):3245-50.
 - Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Global and Regional Estimates of the Incidence and Mortality for 38 Cancers: GLOBOCAN 2018. Lyon: International Agency for Research on Cancer/World Health Organization; 2018.
 - Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013;49:1374–1403.

- Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, Barregard L, Bhutta ZA, Brenner H, et al. Global Burden of Disease Cancer Collaboration. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol.* 2017;3:524–548.
- Giacosa A, Barale R, Bavaresco L, Gatenby P, Gerbi V, Janssens J, et al. Cancer prevention in Europe: the Mediterranean diet as a protective choice. *Eur J Cancer Prev*, 2013; 22:90–95.
- Gibson DA, Saunders PT. Endocrine disruption of oestrogen action and female reproductive tract cancers. *Endocr Relat Cancer.* 2014;21(2):T13-31.
- Godar DE, Tang R, Merrill SJ. Pharyngeal and cervical cancer incidences significantly correlate with personal UV doses among whites in the United States. *Anticancer Res.* 2014;34(9):4993-9.
- Graham C, Cook MR, Gerkovich MM, Sastre A. Examination of the melatonin hypothesis in women exposed at night to EMF or bright light. *Environ. Health Perspect.*, 2001; 109:501–7.
- Gray J, Evans N, Taylor B, Rizzo J, Walker M. State of the evidence: The connection between breast cancer and the environment. *Int J Occup Environ Health.* 2009;15:43–78.
- Gray JM, Rasanayagam S, Engel C, Rizzo J. State of the evidence 2017: an update on the connection between breast cancer and the environment. *Environ Health.* 2017; 16: 94.
- Hardell L. Pesticides, soft-tissue sarcoma and non-Hodgkin lymphoma - historical aspects on the precautionary principle in cancer prevention, *Acta Oncologica.* 2008; 47(3): 347-354.
- Harvie M, Howell A, Evans DG. Can diet and lifestyle prevent breast cancer: what is the evidence? *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2015:e66-73.
- Haverkos HW, Soon G, Steckley SL, Pickworth W. Cigarette smoking and cervical cancer: Part I: a meta-analysis. *Biomed Pharmacother.* 2003;57(2):67-77.
- Hiatt RA, Brody JG. Environmental Determinants of Breast Cancer. *Annu Rev Public Health.* 2018;39:113-133.
- Hiatt RA, Porco TC, Liu F, Balke K, Balmain A, et al. 2014. A multilevel model of postmenopausal breast cancer incidence. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.*, 2014; 23:2078–92.
- Holschneider CH, Berek JS. Vulvar Cancer. In: Berek JS (ed). *Berek & Novak's Gynecology.* Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2007.

- Hunter DJ, Colditz GA, Hankinson SE, Malspeis S, Spiegelman D, et al. Oral contraceptive use and breast cancer: a prospective study of young women. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 2010; 19:2496–502.
- IARC (Int. Agency Res. Cancer). Painting, Firefighting, and Shiftwork. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, Fr.: IARC, World Health Organ. 2010.
- IARC, 2020. (<http://gco.iarc.fr/today/home>) assessed 28/11/2019
- IARC. A review of human carcinogens. Part E: Personal habits and indoor combustions / IARC Working Group on the valuation of Carcinogenic Risks to Humans. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans ; v. 100E; Lyon, France, 2009. ISBN 9789283213222.
- Institute of Medicine (U.S.). Breast cancer and the environment: A life course approach. Washington, DC: The National Academies Press, 2012. ISBN 978-0-309-22070-5.
- Jemal, A., et al., Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 2011. 61(2): p. 69-90.
- Ko KP, Kim SJ, Huzarski T, Gronwald J, Lubinski J, Lynch HT, Armel S, Park SK, Karlan B, Singer CF, Neuhausen SL, Narod SA, Kotsopoulos J. Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. The association between smoking and cancer incidence in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Int J Cancer*. 2018;142(11):2263-2272.
- Kruk J, Aboul-Enein HY. Environmental exposure, and other behavioral risk factors in breast cancer. *Curr Cancer Ther Rev.* 2006;2:3–21.
- La Vecchia Cl. Ovarian cancer: epidemiology and risk factors. *Eur J Cancer Prev.* 2017;26(1):55-62.
- Li Y, Li S, Meng X, Gan RY, Zhang JJ, Li HB. Dietary Natural Products for Prevention and Treatment of Breast Cancer. *Nutrients*. 2017;9(7).
- Licaj I, Jacobsen BK, Selmer RM, Maskarinec G, Weiderpass E, Gram IT. Smoking and risk of ovarian cancer by histological subtypes: an analysis among 300 000 Norwegian women. *Br J Cancer*. 2017;116(2):270-276.
- Liu Y, Colditz GA, Rosner B, Berkey CS, Collins LC, Schnitt SJ, Connolly JL, Chen WY, Willett WC, Tamimi RM. Alcohol intake between menarche and first pregnancy: a prospective study of breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(20):1571-8.
- Liu Y, Nguyen N, Colditz GA. Links between alcohol consumption and breast cancer: a look at the evidence. *Womens Health (Lond)*. 2015;11(1):65-77.

- Lu J, Steeg PS, Price JE, Krishnamurthy S, Mani SA, Reuben J, et al. Breast cancer metastasis: challenges and opportunities. *Cancer Res.* 2009;69:4951–4953.
- Macacu A, Autier P, Boniol M, Boyle P. Active and passive smoking and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;154(2):213-24.
- Martin MB. Environmental Risk Factors in Breast Cancer. Preface. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2013;18(1):1-2.
- Maule M, Merletti F. Cancer transition and priorities for cancer control. *Lancet Oncol.* 2012;13:745-746.
- Minlikeeva AN et al; Ovarian Cancer Association Consortium. Joint exposure to smoking, excessive weight, and physical inactivity and survival of ovarian cancer patients, evidence from the Ovarian Cancer Association Consortium. *Cancer Causes Control.* 2019;30(5):537-547.
- Moore DH, Koh WJ, McGuire WP, Wilkinson EJ. Vulva. In: Barakat RR, Markman M, Randall ME. *Gynecologic Oncology.* Philadelphia, Wolter Kluwer-Lippincott Williams & Wilkins 2009.
- Morgan M, Deoraj A, Felty Q, Roy D. Environmental estrogen-like endocrine disrupting chemicals and breast cancer. *Mol Cell Endocrinol.* 2017;457:89-102.
- Nicolopoulou-Stamati P, Hens L, Sasco AJ. Cosmetics as endocrine disruptors: are they a health risk? *Rev Endocr Metab Disord.* 2015;16(4):373-83.
- NIH, NCI & NIEHS. Cancer and the environment. What You Need to Know. What You Can Do. U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health, National Cancer Institute, National Institute of Environmental Health Sciences. NIH Publication No. 03–2039. August 2003.
- NSW Cancer Council. Συμβούλιο για την Αντιμετώπιση του Καρκίνου της Νέας Νότιας Ουαλίας (New South Wales) <http://languages.cancercouncil.com.au/el/> (Assessed 06/01/2020).
- NTP (National Toxicology Program). 2016. Report on Carcinogens, Fourteenth Edition.; Research Triangle Park, NC: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. <https://ntp.niehs.nih.gov/go/rocl4> (EndNote XML).
- Oats J, Abraham S (eds). *Fundamentals of Obstetrics and Gynaecology.* Edinburgh, Elsevier Mosby 2005.

- O'Donovan G., Hamer M., Stamatakis E. Relationships between exercise, smoking habit and mortality in more than 100,000 adults. *Int J Cancer*. 2017; 140: 1819-1827.
- Ordonez-Mena JM, Schottker B, Mons U, Jenab M, Freisling H, Bueno-de-Mesquita B, et al. Quantification of the smoking-associated cancer risk with rate advancement periods: meta-analysis of individual participant data from cohorts of the CHANCES consortium. *BMC Med* 2016;14:62.
- Pan A., Wang Y., Talaei M., Hu F.B. Relation of smoking with total mortality and cardiovascular events among patients with diabetes mellitus: a meta-analysis and systematic review. *Circulation*. 2015; 132: 1795-1804
- Panagopoulou P, Gogas H, Dessypris N, et al. Survival from breast cancer in relation to access to tertiary healthcare, body mass index, tumor characteristics and treatment: a Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) study. *Eur J Epidemiol* 2012;27:857-66.
- Parazzini F, Pelucchi C, Negri E, Franceschi S, Talamini R, Montella M, et al. Use of fertility drugs and risk of ovarian cancer. *Hum Reprod*, 2001; 16:1372–1375.
- Rodgers KM, Udesky JO, Rudel RA, Brody JG. Environmental chemicals and breast cancer: An updated review of epidemiological literature informed by biological mechanisms. *Environ Res*. 2018;160:152-182.
- Rojas K, Stuckey A. Breast Cancer Epidemiology and Risk Factors. *Clin Obstet Gynecol*. 2016;59(4):651-672.
- Rota M, Pasquali E, Scotti L, Pelucchi C, Tramacere I, Islami F, et al. Alcohol drinking and epithelial ovarian cancer risk. a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*, 2012;125:758–763.
- Roura E, Castellsagué X, Pawlita M, et al. (EPIC Study members). Smoking as a major risk factor for cervical cancer and pre-cancer: results from the EPIC cohort. *Int J Cancer*. 2014;135(2):453-66.
- Santucci C, Bosetti C, Peveri G, Liu X, Bagnardi V, Specchia C, Gallus S, Lugo A. Dose-risk relationships between cigarette smoking and ovarian cancer histotypes: a comprehensive meta-analysis. *Cancer Causes Control*. 2019;30(9):1023-1032.
- Seo SS, Oh HY, Lee JK, Kong JS, Lee DO, Kim MK. Combined effect of diet and cervical microbiome on the risk of cervical intraepithelial neoplasia. *Clin Nutr*. 2016;35(6):1434-1441.
- Shield KD, Soerjomataram I, Rehm J. Alcohol Use and Breast Cancer: A Critical Review. *Alcohol Clin Exp Res*. 2016;40(6):1166-81.

- Sifakis S, Androutsopoulos VP, Tsatsakis AM, Spandidos DA. Human exposure to endocrine disrupting chemicals: effects on the male and female reproductive systems. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2017;51:56-70.
- Siracusa JS, Yin L, Measel E, Liang S, Yu X. Effects of bisphenol A and its analogs on reproductive health: A mini review. *Reprod Toxicol*. 2018;79:96-123.
- Sonnenschein C, Soto AM. Theories of carcinogenesis: an emerging perspective. *Semin Cancer Biol*. 2008;18(5):372–377.
- Su B, Qin W, Xue F, Wei X, Guan Q, Jiang W, Wang S, Xu M, Yu S. The relation of passive smoking with cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(46):e13061.
- Sugawara Y, Tsuji I, Mizoue T, et al;Research Group for the Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan. Cigarette smoking and cervical cancer risk: an evaluation based on a systematic review and meta-analysis among Japanese women. *Jpn J Clin Oncol*. 2019;49(1):77-86.
- Suzuki R, Orsini N, Mignone L, Saji S, Wolk A. Alcohol intake and risk of breast cancer defined by estrogen and progesterone receptor status—a meta-analysis of epidemiological studies. *Int. J. Cancer*, 2008; 122:1832–41.
- Symonds EM, Symonds IM (eds). *Essential Obstetrics and Gynaecology*. Edinburgh, Churchill Livingstone 2004.
- Sznurkowski JJ, Milczek T, Emerich J. Prognostic factors and a value of 2009 FIGO staging system in vulvar cancer. *Arch Gynecol Obstet* 2013, 287:1211-8.
- Takeda T, Tsuji K, Banno K, Yanokura M, Kobayashi Y, Tominaga E, Aoki D. Screening for Lynch syndrome using risk assessment criteria in patients with ovarian cancer. *J Gynecol Oncol*. 2018;29(3):e29.
- Terry MB, Michels KB, Brody JG, Byrne C, Chen S, Jerry DJ, Malecki KMC, Martin MB, Miller RL, Neuhausen SL, Silk K, Trentham-Dietz A; Breast Cancer and the Environment Research Program (BCERP). Environmental exposures during windows of susceptibility for breast cancer: a framework for prevention research. *Breast Cancer Res*. 2019;21(1):96.
- Toledo E, Salas-Salvad J, Donat-Vargas C et al. Mediterranean Diet and Invasive Breast Cancer Risk Among Women at High Cardiovascular Risk in the PREDIMED Trial: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2015;175(11):1752-1760.
- Torre LA, Islami F, Siegel R, Ward EM, Jemal A. Global Cancer in Women: Burden and Trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017;26(4):444-457.

- Turati F, Galeone C, Gandini S, Augustin LS, Jenkins DJ, Pelucchi C, et al. High glycemic index and glycemic load are associated with moderately increased cancer risk. *Mol Nutr Food Res*, 2015; 59:1384–1394.
- U.S. National Cancer Institute. <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/substances> (2019).
- Vineis P, Fecht D. Environment, cancer and inequalities-The urgent need for prevention. *Eur J Cancer*. 2018 Nov;103:317-326.
- Wang T, Townsend MK, Simmons V, Terry K, Matulonis UA, Tworoger SS. Prediagnosis and postdiagnosis smoking and survival following diagnosis with ovarian cancer. *Int J Cancer*. 2019. doi: 10.1002/ijc.32773.
- Whitmee S, Haines A, Beyrer C, Boltz F, Capon AG, de Souza Dias BF, et al. Safeguarding human health in the Anthropocene epoch: report of the Rockefeller Foundation-Lancet Commission on planetary health. *Lancet* 2015;386(10007):1973e2028.
- World Health Organisation. Cervical cancer prevention. (<https://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/cervical-cancer/en/>). Assessed online 10/02/2020.
- Wu AH, Yu MC, Tseng CC, Pike MC. Epidemiology of soy exposures and breast cancer risk. *Br. J. Cancer*, 2008;98:9–14.
- Zagouri F, Sargentanis TN, Tsigginou A, Dimitrakakis C, Zografos GC, Dimopoulos MA, Psaltopoulou T. Female breast cancer in Europe: statistics, diagnosis and treatment modalities. *J Thorac Dis* 2014;6(6):589-590.
- Zeng XT, Xiong PA, Wang F, Li CY, Yao J, Guo Y. Passive smoking and cervical cancer risk: a meta-analysis based on 3,230 cases and 2,982 controls. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13(6):2687-93.
- Zhang Y, Lai J, Ruan G, Chen C, Wang DW. Meta-analysis of extremely low frequency electromagnetic fields and cancer risk: a pooled analysis of epidemiologic studies. *Environ Int*. 2016;88:36-43.
- Zhao G, Lin X, Zhou M, Zhao J. Relationship between exposure to extremely low-frequency electromagnetic fields and breast cancer risk: a meta-analysis. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2014;35(3):264-9.
- Zhou A, Minlikeeva AN, Khan S, Moysich KB. Association between Cigarette Smoking and Histotype-Specific Epithelial Ovarian Cancer: A Review of Epidemiologic Studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2019;28(7):1103-1116.