

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Καρκίνος των ωοθηκών Επιδημιολογία και πιθανοί παθογενετικοί μηχανισμοί

Η επίπτωση του καρκίνου των ωοθηκών παρουσιάζει μεγάλη γεωγραφική διακύμανση σε παγκόσμιο επίπεδο. Τεκμηριωμένοι επιβαρυντικοί παράγοντες για την εμφάνιση καρκίνου των ωοθηκών είναι η ηλικία και το θετικό οικογενειακό ιστορικό, ενώ η λήψη αντισυλληπτικών δισκίων, ο αριθμός των τέκνων και η απολίνωση των αγωγών αποτελούν προστατευτικούς παράγοντες. Με βάση τη διεθνή βιβλιογραφία, υπάρχουν ενδείξεις για τη συμμετοχή περισσότερων του ενός μηχανισμών στην παθογένεση του καρκίνου των ωοθηκών. Όσον αφορά στην παθογένεια της νόσου έχουν υποστηριχθεί διάφορες θεωρίες, όπως αυτή «των αδιάκοπων ωορρηξιών», «των υποφυσιακών γοναδοτροφινών», «της κάθαρσης των ωοθηκών στη διάρκεια της κύησης», «της δράσης εξωγενών καρκινογόνων», «της φλεγμονής των ωοθηκών», «της προγεστερόνης-ανδρογόνων». Τα αποτελέσματα ερευνών αναφορικά με το ρόλο της λήψης αντισυλληπτικών δισκίων και του αριθμού των τέκνων συνάδουν με τη θεωρία των αδιάκοπων ωορρηξιών και τη θεωρία των υποφυσιακών γοναδοτροφινών, καθώς οι παράγοντες αυτοί επάγουν ανωοθυλακιορρηξία και σχετίζονται με μειωμένα επίπεδα γοναδοτροφινών. Αντίθετα, η αρνητική συσχέτιση του θηλασμού και η θετική συσχέτιση του ιστορικού θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης με τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου των ωοθηκών έρχονται σε αντίθεση με τη θεωρία της δράσης των γοναδοτροφινών. Μελέτες που έδειξαν ότι ο κίνδυνος για τον καρκίνο των ωοθηκών μειώνεται με την αύξηση του αριθμού των τέκνων ενισχύουν τη θεωρία της κάθαρσης των ωοθηκών στη διάρκεια της κύησης. Η παθογενετική θεωρία της δράσης εξωγενών καρκινογόνων στηρίζεται σε ευρήματα μελετών που δείχνουν ότι η απολίνωση των ωοθηκών μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου, αν και ο υποκείμενος βιολογικός μηχανισμός παραμένει ασαφής. Παράλληλα, άλλες μελέτες παρέχουν ενδείξεις ότι στην παθογένεση του καρκίνου των ωοθηκών εμπλέκονται φλεγμονώδεις διαδικασίες (οξειδωτικό stress, κυτταροκίνες, προσταγλανδίνες) καθώς και η δράση των ανδρογόνων και της προγεστερόνης. Η περαιτέρω διεξαγωγή πολυκεντρικών επιδημιολογικών μελετών, που περιλαμβάνουν ασθενείς σε διάφορα στάδια και με επιμέρους ιστολογικούς τύπους της νόσου, κρίνεται αναγκαία ώστε να αποσαφηνιστεί ο ρόλος των δυνητικών παραγόντων κινδύνου στην αιτιοπαθογένεια της νόσου και να γίνει δυνατή η προαγωγή της πρόληψης παράλληλα με την πρόοδο της θεραπευτικής αντιμετώπισης της νόσου.

1. ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΗ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Περίπου 200.000 νέες περιπτώσεις καρκίνου των ωοθηκών καταγράφονται ετησίως σε όλο τον κόσμο, αποτελώντας το 15% του συνόλου των νέων περιπτώσεων καρκίνου στις γυναίκες. Σε αντίθεση όμως με τους άλλους τύπους καρκίνου που προσβάλλουν το γυναικείο πληθυσμό, τόσο η πρόληψη όσο και η διάγνωση της νόσου σε πρώιμο στάδιο είναι εξαιρετικά δυσχερές.¹

Εμφανίζεται σπάνια σε γυναίκες <40 ετών, η συχνότητα εμφάνισής του αυξάνεται με την πάροδο της ηλικίας της γυναίκας και εμφανίζει τη μέγιστη τιμή στην ηλικιακή ομάδα 65-79 ετών.²

Η επίπτωση του καρκίνου των ωοθηκών παρουσιάζει μεγάλη γεωγραφική διακύμανση, με τη μεγαλύτερη επίπτωση να παρατηρείται στη βόρεια Αμερική, την Ευρώπη και την Αυστραλία και τη χαμηλότερη στην Ασία και την Αφρική. Η διακύμανση αυτή ενδέχεται να αποδίδε-

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2007, 24(6):534-541
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2007, 24(6):534-541

Α. Σκαλκίδου,^{1,2}
Θ. Σπυριδόπουλος,¹
Ε. Πετρίδου¹

¹Εργαστήριο Υγιεινής και Επιδημιολογίας,
Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών
²Β' Γυναικολογική Κλινική, Αντικαρκινικό-
Ογκολογικό Νοσοκομείο «Άγιος Σάββας»,
Αθήνα

Ovarian cancer: Descriptive
epidemiology and possible
mechanisms of pathogenesis

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Επιδημιολογία
Καρκίνος ωοθηκών
Παθογένεια

Υποβλήθηκε 30.6.2006
Εγκρίθηκε 4.7.2006

ται μερικώς σε διαιτητικούς, περιβαλλοντικούς, αναπαραγωγικούς και άλλους παράγοντες που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής, καθώς και σε διαφορές σε επίπεδο συστημάτων επιτήρησης του καρκίνου, αν και η αιτιολογία της νόσου παραμένει κατά πολύ σκοτεινή. Στην Ελλάδα, σύμφωνα με τα τελευταία διαθέσιμα δεδομένα, εκτιμάται ότι η προτυπωμένη κατά ηλικία επίπτωση του καρκίνου των ωοθηκών ανέρχεται σε 8,7 ανά 100.000 γυναίκες και η αντίστοιχη θνησιμότητα σε 4,3 ανά 100.000 γυναίκες.^{3,4}

2. ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑΚΗ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

2.1. Κληρονομική προδιάθεση

Μελέτες σε μετανάστριες στις ΗΠΑ, που γεννήθηκαν σε χώρες χαμηλού κινδύνου για καρκίνο ωοθηκών, όπως η Κίνα, η Ιαπωνία και οι Φιλιππίνες, έδειξαν ότι οι γυναίκες που έχουν γεννηθεί στην Ασία και οι απόγονοι της πρώτης γενιάς εμφανίζουν χαμηλότερους δείκτες κινδύνου ανάπτυξης της νόσου σε σχέση με τις Αμερικανίδες. Αντίστοιχα, οι δείκτες επίπτωσης του καρκίνου των ωοθηκών σε νεαρές γυναίκες που γεννήθηκαν στις ΗΠΑ και διαβιούν στην Κίνα και την Ιαπωνία παραμένουν υψηλοί και προσεγγίζουν τους δείκτες που αφορούν στις λευκές Αμερικανίδες, σε σύγκριση με τους αντίστοιχους που αφορούν σε Ασιάτισσες της ίδιας ηλικιακής ομάδας.⁵ Το θετικό οικογενειακό ιστορικό της νόσου αποτελεί επιβεβαιωμένο παράγοντα κινδύνου, όπως προκύπτει από τα αποτελέσματα των περισσότερων μελετών τύπου ασθενών-μαρτύρων.⁶ Υπολογίζεται ότι περίπου 10% των γυναικών που πάσχουν από καρκίνο των ωοθηκών έχουν θετικό οικογενειακό ιστορικό.⁷ Ο κίνδυνος για την ανάπτυξη της νόσου είναι υπερδιπλάσιος σε άτομα με ένα συγγενή πρώτου βαθμού με ιστορικό της νόσου, ενώ οι γυναίκες με επιβαρυσμένο οικογενειακό ιστορικό (δύο ή περισσότερες περιπτώσεις καρκίνου ωοθηκών σε πρώτου βαθμού συγγενείς) έχουν επταπλάσιο σχετικό κίνδυνο, ο οποίος είναι μεγαλύτερος σε πάσχουσες ηλικίας <50 ετών.⁸⁻¹¹

2.2. Μεταλλάξεις

Οι μεταλλάξεις σε γονίδια που σχετίζονται με τον καρκίνο των ωοθηκών παρατηρούνται κυρίως σε τρία κληρονομικά σύνδρομα: το σύνδρομο του καρκίνου μαστού-ωοθηκών, το σύνδρομο καρκίνου εντοπισμένου στις ωοθήκες, και αυτό του κληρονομικού, μη πολυποδιακού καρκίνου του παχέος εντέρου (σύνδρομο Lynch II).¹²⁻¹⁴ Περίπου 7 στις 10 περιπτώσεις κληρονομικού καρκίνου των ωοθηκών αφορούν στο σύνδρομο του καρκίνου του

μαστού-ωοθηκών και οι μεταλλάξεις εντοπίζονται κυρίως στο γονίδιο *BRCA1* (χρωμόσωμα 17q) και στο γονίδιο *BRCA2* (χρωμόσωμα 13q). Γυναίκες με μεταλλάξεις στο γονίδιο *BRCA1* έχουν 40-60% διά βίου πιθανότητα ανάπτυξης της νόσου, ενώ στους φορείς μεταλλάξεων στο *BRCA2* ο κίνδυνος είναι μικρότερος, φθάνοντας το 20%.^{15,16} Το σύνδρομο του εντοπισμένου στις ωοθήκες καρκίνου είναι σπανιότερο και χαρακτηρίζεται από την παρουσία πολλαπλών περιπτώσεων καρκίνου των ωοθηκών στην ίδια οικογένεια.¹⁴ Εξάλλου, ο κληρονομικός μη πολυποδιακός καρκίνος του παχέος εντέρου, ο οποίος αποτελεί μια κληρονομούμενη διαταραχή μεταβιβαζόμενη με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα, σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου στο παχύ έντερο, το μαστό, το ενδομήτριο και τις ωοθήκες. Περίπου 5-10% των γυναικών που πάσχουν από το σύνδρομο αναπτύσσουν καρκίνο στις ωοθήκες.¹⁷

2.3. Πολυμορφισμοί γονιδίων

Οι πολυμορφισμοί των γονιδίων που εμπλέκονται στο μεταβολισμό καρκινογόνων ουσιών, στη δράση ορμονών και στην επιδιόρθωση του DNA είναι δυνατόν να αυξάνουν τη δεκτικότητα των φορέων τους στην ανάπτυξη κακοήθειας στις ωοθήκες. Συγκεκριμένα, ο πολυμορφισμός Tyr113His στο γονίδιο που εκφράζει το ένζυμο μικροσωμική εποξική υδρολάση, το οποίο παράγεται στις ωοθήκες, προκαλεί αυξημένη δραστηριότητα του ενζύμου και αύξηση του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου των ωοθηκών.¹⁸ Εξάλλου, από μελέτες πολυμορφισμών σε γονίδια που εκφράζουν τους υποδοχείς της προγεστερόνης και των ανδρογόνων, η πιθανή αύξηση του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου των ωοθηκών δεν είναι δυνατόν να τεκμηριωθεί, καθώς δεν προκύπτουν επαρκή στοιχεία για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων.¹⁹

3. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

3.1. Κάπνισμα

Σύμφωνα με την πλειονότητα των μελετών τύπου ασθενών-μαρτύρων, δεν έχει αναδειχθεί συσχέτιση μεταξύ της συνήθειας του καπνίσματος και του καρκίνου των ωοθηκών.²⁰⁻²²

3.2. Διαιτητικοί παράγοντες

3.2.1. Λίπος. Η θετική συσχέτιση της πρόσληψης λίπους και της θνησιμότητας από καρκίνο των ωοθηκών

σημειώνεται σε μελέτες της δεκαετίας του 1970.^{23,24} Η συσχέτιση αφορά κυρίως στο ζωικό λίπος και όχι το φυτικό ή τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα.^{25,26} Στην Ιαπωνία, εξάλλου, η αύξηση της κατανάλωσης λιπαρών τροφών, λόγω της υιοθέτησης του δυτικού τρόπου ζωής, συσχετίστηκε με αύξηση της θνησιμότητας από καρκίνο των ωοθηκών.²⁷

3.2.2. Λακτόζη-γαλακτόζη. Οι περισσότερες μελέτες τύπου ασθενών-μαρτύρων δεν έχουν καταδείξει σχέση ανάμεσα στην αυξημένη πρόσληψη λακτόζης και τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου των ωοθηκών.²⁸ Εντούτοις, σε μεγάλη προοπτική μελέτη βρέθηκε ότι η αυξημένη πρόσληψη λακτόζης σχετίζεται με 60% αύξηση του κινδύνου για καρκίνο των ωοθηκών, εύρημα συμβατό με την τοξική δράση της γαλακτόζης στα ωοκύτταρα. Εξάλλου, έχει βρεθεί ότι η γαλακτοζοφωσφο-1-ουριδυλοτρανσφεράση (GALT), η οποία μετατρέπει τη γαλακτόζη σε γλυκόζη, είναι ελαττωμένη σε γυναίκες με υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό και πρώιμη ανεπάρκεια των ωοθηκών.²⁹ Στις περιπτώσεις αυτές, η επακόλουθη αύξηση των υποθαλαμικών ορμονών ενέχεται στη διέγερση της έκκρισης υποφυσιακών γοναδοτροφινών και αυτές, με τη σειρά τους, στην κακοήθη εξαλλαγή των ωοθηκών.³⁰

3.2.3. Φρούτα και λαχανικά. Η αυξημένη κατανάλωση φρούτων και λαχανικών φαίνεται ότι έχει προστατευτικό ρόλο, αν και ποικίλλει η στατιστική σημαντικότητα των ευρημάτων στις επιμέρους μελέτες.³¹⁻³⁴

3.2.4. Κόκκινο κρέας-ψάρια. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η αυξημένη κατανάλωση κόκκινου κρέατος φαίνεται ότι αυξάνει τον κίνδυνο της νόσου κατά 30% περίπου, ενώ η κατανάλωση ψαριών έχει προστατευτικό ρόλο, καθώς υποδιπλασιάζει τον κίνδυνο.^{33,34}

3.2.5. Καφεΐνη. Η καφεΐνη έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου, χωρίς ωστόσο να αναδειχθεί δοσοεξαρτώμενη συσχέτιση. Παρότι δεν έχει επαρκώς διευκρινιστεί ο υποκείμενος παθοφυσιολογικός μηχανισμός, φαίνεται ότι η καφεΐνη πιθανόν παρεμβαίνει σε διαδικασίες επιδιόρθωσης του DNA, αύξησης του ενδοκυττάρου cAMP και μίμησης της δράσης των γοναδοτροφινών.^{34,36}

3.2.6. Οινόπνευμα. Η κατανάλωση οινοπνεύματος ενδέχεται να έχει άμεση τοξική δράση στις ωοθήκες, ενώ παράλληλα μπορεί να δρα στον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης. Παρόλα αυτά, δεν έχει τεκμηριωθεί κάποια σημαντική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης οινοπνεύματος και του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου των ωοθηκών.⁴

3.3. Αναπαραγωγικοί παράγοντες

3.3.1. Τεκνοποίηση. Σχεδόν όλες οι μελέτες δείχνουν ότι οι γυναίκες που έχουν τεκνοποιήσει διατρέχουν μικρότερο κίνδυνο για ανάπτυξη καρκίνου των ωοθηκών και η σχέση αυτή είναι δοσοεξαρτώμενη. Ειδικότερα, σε μεγάλη μελέτη των Adami et al παρατηρήθηκε ότι η μείωση του κινδύνου προσεγγίζει το 60% σε γυναίκες που έχουν τεκνοποιήσει 5 ή περισσότερες φορές, σε σχέση με εκείνες που γέννησαν μόνο ένα παιδί. Μια πιθανή εξήγηση της προστατευτικής δράσης της τεκνοποίησης είναι η διακοπή της διαδικασίας ωρίμανσης και απελευθέρωσης των ωαρίων.³⁷ Αντιφατικά είναι τα δεδομένα σχετικά με τη συσχέτιση της ηλικίας της γυναίκας κατά τη γέννηση του πρώτου παιδιού και του κινδύνου ανάπτυξης της νόσου.

3.3.2. Χρήση αντισυλληπτικών δισκίων. Η χρήση αντισυλληπτικών από του στόματος για πέντε ή περισσότερα χρόνια έχει σχετιστεί με υποδιπλασιασμό του κινδύνου για ανάπτυξη καρκίνου των ωοθηκών.³⁸

3.3.3. Υπογονιμότητα. Η χρήση θεραπευτικών σκευασμάτων για την αντιμετώπιση της υπογονιμότητας έχει αυξηθεί τις τελευταίες δεκαετίες, γεγονός που έχει προκαλέσει το επιστημονικό ενδιαφέρον για τον πιθανό ρόλο τους στον καρκίνο των ωοθηκών. Σε γενικές γραμμές, φάρμακα όπως η κιτρική κλομιφαίνη και η ανθράπινη χοριακή γοναδοτροφίνη αυξάνουν τον αριθμό των ωοθυλακίων που ωριμάζουν καθώς και των ωαρίων που απελευθερώνονται σε κάθε κύκλο. Τα δεδομένα ως προς τη συσχέτιση της υπογονιμότητας με τον καρκίνο των ωοθηκών παρέχουν ενδείξεις ως προς την κατεύθυνση αυτή, αλλά μέχρι στιγμής δεν μπορούν να θεωρηθούν καταληκτικά.⁴

3.3.4. Απολίνωση ωαγωγών-υστερεκτομή. Η απολίνωση των ωαγωγών και η υστερεκτομή φαίνεται ότι μειώνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου των ωοθηκών, ενδεχομένως επειδή μέσω των χειρισμών αυτών εμποδίζεται η δίοδος εξωγενών καρκινογόνων διά της αναπαραγωγικής οδού. Η προστατευτική δράση της απολίνωσης ωαγωγών φαίνεται ότι διατηρείται για χρονικό διάστημα πέραν της δεκαετίας, ενώ της υστερεκτομής μεταξύ 5-10 ετών.^{39,40}

3.3.5. Θηλασμός. Ο θηλασμός φαίνεται ότι παίζει προστατευτικό ρόλο, πιθανόν μέσω καταστολής της ωοθυλακιόρρησης, ενώ τα δεδομένα σχετικά με τη διάρκεια της προστασίας είναι αντιφατικά.^{41,42}

3.3.6. Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης. Τα οιστρογόνα ελαττώνουν τα επίπεδα των υποφυσιακών ορμονών μέσω αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης, γεγονός

που θεωρητικά ελαττώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου των ωοθηκών. Παρόλα αυτά, υπάρχουν μελέτες που αναφέρουν αύξηση του κινδύνου, ο οποίος φαίνεται ότι είναι μεγαλύτερος σε θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης με λήψη οιστρογόνων μόνο, σε σχέση με το συνδυασμό οιστρογόνων-προγεστερόνης.⁴³⁻⁴⁸

3.4. Ανθρωπομετρικοί δείκτες

Τα αποτελέσματα από τις μελέτες τύπου ασθενών-μαρτύρων με επικέντρωση στη σχέση παχυσαρκίας και καρκίνου ωοθηκών δεν είναι ομόφωνα. Σε παλιότερη μεγάλη προοπτική μελέτη διαπιστώθηκε ότι ανάμεσα σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες δεν υπήρχε συσχέτιση του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) και της νόσου, ενώ παρατηρήθηκε τάση αύξησης του κινδύνου, όταν ως δείκτης παχυσαρκίας χρησιμοποιήθηκε το πηλίκο οσφύος/ισχίων.⁸ Αντίθετα, πλέον πρόσφατη προοπτική μελέτη σε έφηβες και νεαρές γυναίκες έδειξε ότι ο κίνδυνος είναι αυξημένος περίπου κατά 60% στις παχύσαρκες γυναίκες, ενώ σε άλλη διαπιστώθηκε διπλασιασμός του κινδύνου στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που ήταν παχύσαρκες στην ηλικία των 18 ετών σε σχέση με εκείνες που είχαν ΔΜΣ <20.^{49,50} Αξίζει όμως να σημειωθεί ότι, γενικά, δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση του ΔΜΣ στην ηλικία των 18 ετών με το διά βίου κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου ούτε με την πρόσληψη βάρους κατά την ενήλικη ζωή.⁵⁰ Συνεπώς, ο ρόλος της παχυσαρκίας στον κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση, καθώς φαίνεται ότι επηρεάζεται από την αναπαραγωγική ζωή της γυναίκας και τροποποιείται από τη λήψη θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης.⁵¹

3.5. Φυσική δραστηριότητα

Η έντονη φυσική άσκηση σχετίζεται με ανωορρηκτικούς κύκλους και αμηνόρροια και, κατά συνέπεια, μικρότερο κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου. Από την άλλη πλευρά, η φυσική άσκηση σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες σχετίζεται με ελαττωμένα επίπεδα των οιστρογόνων στο πλάσμα, με πιθανό αποτέλεσμα την αύξηση των γοναδοτροφινών μέσω παλίνδρομης ρύθμισης στον υποθάλαμο, γεγονός που τελικά μπορεί να συνοδεύεται από αύξηση του κινδύνου εμφάνισης της νόσου.⁴

3.6. Ιονίζουσα ακτινοβολία

Υπάρχουν σοβαρές ενδείξεις για την ύπαρξη συσχέτισης της ιονίζουσας ακτινοβολίας με τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου των ωοθηκών. Σε προοπτική μελέτη ανάμεσα σε γυναίκες που επέζησαν από την ατομική

έκρηξη στη Χιροσίμα και το Ναγκασάκι διαπιστώθηκε ότι η επίπτωση της νόσου διπλασιάστηκε σε όσες είχαν εκτεθεί σε ακτινοβολία >100 rad και ήταν μεγαλύτερες στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας.⁵² Εξάλλου, μεγάλη προοπτική μελέτη σε ασθενείς με καρκίνο τραχήλου μήτρας, οι οποίες είχαν λάβει ακτινοθεραπεία, έδειξε αύξηση του κινδύνου κατά 40% μετά από παρέλευση 10 ετών από την έκθεση σε ακτινοβολία.⁵³

3.7. Επάγγελμα

Η συσχέτιση του καρκίνου των ωοθηκών με την έκθεση σε αμίαντο έχει αναφερθεί ήδη από το 1960, όπως έδειξαν προοπτικές μελέτες σε εργαζόμενες σε βιομηχανίες όπου υπήρχε έκθεση στον αμίαντο, ενώ υπάρχουν ενδείξεις για αυξημένο κίνδυνο της νόσου ανάμεσα σε κομμώτριες και αισθητικούς.^{54,55}

3.8. Νόσοι-φάρμακα

Έχει περιγραφεί σε μελέτες ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου των ωοθηκών αυξάνεται σε γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, ενώ η λήψη αναλγητικής αγωγής με ακεταμινοφαίνη έχει δείξει ότι παίζει προστατευτικό ρόλο. Πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι η ακεταμινοφαίνη σχετίζεται με ελαττωμένα επίπεδα των γοναδοτροφινών και της οιστραδιόλης και ατροφία του ωοθηκικού ιστού.⁵⁶⁻⁵⁹

3.9. Άλλοι παράγοντες κινδύνου

Το ταλκ αποτελείται από φυσικές μεταλλικές ίνες, των οποίων η σύνθεση προσομοιάζει με την αντίστοιχη του αμιάντου. Η ανεύρεση ινών ταλκ σε ωοθηκικό ιστό που είχε υποστεί εξαλλαγή, οδήγησε στη διερεύνηση ενδεχόμενης συσχέτισης της χρήσης της ουσίας με την ανάπτυξη καρκίνου των ωοθηκών και στις περισσότερες μελέτες έχει βρεθεί μέτρια συσχέτιση της χρήσης ταλκ με τον κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου.⁶⁰

4. ΠΙΘΑΝΟΙ ΠΑΘΟΓΕΝΗΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

4.1. Θεωρία των αδιάκοπων ωορρηξιών

Σύμφωνα με τον Fathalla, οι αέναοι ωορρηκτικοί κύκλοι που δεν διακόπονται, π.χ. λόγω κύησης, σχετίζονται με την κακοήθη εξαλλαγή του ωοθηκικού ιστού.⁶¹ Με τη θεωρία αυτή συνηγορούν τα ευρήματα των μελετών που υποστηρίζουν ότι ο κίνδυνος της ανάπτυξης της νόσου μειώνεται με τον αριθμό των τέκνων, τη γαλουχία, τη λήψη αντισυλληπτικών δισκίων και αυξάνε-

ται με τον αυξανόμενο αριθμό συνεχών ωορρηκτικών κύκλων. Το γεγονός όμως ότι ο κίνδυνος δεν μειώνεται σε γυναίκες που παρουσιάζουν πρώιμη εμμηνόπαυση φαίνεται εκ πρώτης όψης να έρχεται σε αντίθεση με τη συγκεκριμένη θεωρία.

4.2. Θεωρία των υποφυσιακών γοναδοτροφινών

Σύμφωνα με τη θεωρία του Stadel, η έκθεση του ωοθηκικού επιθηλίου σε αυξημένα επίπεδα γοναδοτροφινών αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου.⁶² Με αυτό συνηγορούν πειραματικά δεδομένα που καταδεικνύουν την αυξητική δράση των γοναδοτροφινών σε καρκινικά κύτταρα από το επιθήλιο της ωοθήκης.⁶³ Επίσης, η έκκριση γοναδοτροφινών αυξάνει με την πάροδο της ηλικίας, και ιδιαίτερα μετά από την εμμηνόπαυση. Η καμπύλη αυτή προσομοιάζει με την αύξηση που παρουσιάζει η επίπτωση του καρκίνου των ωοθηκών σε σχέση με την ηλικία, αν και η δεύτερη εμφανίζει τη μέγιστη συχνότητα περίπου 15 χρόνια μετά από την παρουσία της μέγιστης συγκέντρωσης της θυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH).⁶⁴

4.3. Θεωρία κάθαρσης ωοθηκών στη διάρκεια της κύησης

Σύμφωνα με τους Adami et al, κατά τη διάρκεια της κύησης οι ωοθήκες «καθαίρονται» από μεταλλαγμένα κύτταρα.³⁷ Η θεωρία αυτή στηρίζεται σε ευρήματα μελε-

τών που δείχνουν ότι ο κίνδυνος της νόσου μειώνεται με την αύξηση του αριθμού των τέκνων καθώς και τη μεγαλύτερη ηλικία της μητέρας στην πρώτη κύηση.

4.4. Θεωρία δράσης εξωγενών καρκινογόνων

Το γεγονός ότι η απολίπωση των ωαγωγών μειώνει τον κίνδυνο για καρκίνο των ωοθηκών, ενώ η χρήση ταλκ στην περιοχή του περινέου αυξάνει τον κίνδυνο, ενισχύει τη θεωρία της δράσης εξωγενών καρκινογόνων, που φθάνουν στις ωοθήκες μέσω της αναπαραγωγικής οδού, στην παθογένεια του επιθηλιακού καρκίνου των ωοθηκών.^{39,40,60}

4.5. Θεωρία φλεγμονής των ωοθηκών

Η θεωρία αυτή εμπλέκει τον παθοφυσιολογικό μηχανισμό της φλεγμονής, που συνεπάγεται μιτογόνες διεργασίες όπως η κυτταρική βλάβη, το οξειδωτικό stress, η αύξηση των κυτταροκινών και των προσταγλανδινών, στην ανάπτυξη του καρκίνου των ωοθηκών.⁶⁵

4.6. Θεωρία προγεστερόνης-ανδρογόνων

Υποστηρίζεται ότι ο κίνδυνος για καρκίνο των ωοθηκών αυξάνεται από παράγοντες που σχετίζονται με αυξημένη επίδραση ανδρογόνων στο επιθήλιο των ωοθηκών, ενώ ελαττώνεται από παράγοντες που σχετίζονται με αυξημένη επίδραση προγεστερόνης.⁶⁶

ABSTRACT

Ovarian cancer: Descriptive epidemiology and possible mechanisms of pathogenesis

A. SKALKIDOU,^{1,2} T. SPYRIDOPOULOS,¹ E. PETRIDOU¹

¹Department of Hygiene and Epidemiology, Medical School, University of Athens, Athens,

²2nd Department of Gynecology "St Savvas" Oncology Hospital, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2007, 24(6):534–541

The incidence of ovarian cancer varies worldwide. There is a strong positive association of older age and family history with the risk of ovarian cancer, and a negative association of oral contraceptive use, increased parity and tubal ligation. There is evidence for more than one pathogenetic mechanism, and the various hypotheses proposed for include ovarian cancer pathogenesis, such as the "incessant ovulation" hypothesis, the "gonadotropin" hypothesis, the "pregnancy clearance" hypothesis, the "exogenous carcinogens" hypothesis, the "ovarian epithelial inflammation" hypothesis, and the "androgen and progesterone" hypothesis. Relevant studies focusing on oral contraceptive use and parity provide evidence supporting the incessant ovulation and the gonadotropin hypotheses, since both factors induce anovulation and are associated with decrease in gonadotropin levels. Conversely, the inverse association of breast-feeding and the positive association of a history of postmenopausal hormone use contradict the gonadotropin hypothesis. Studies that show a reduced risk with increasing parity support the pregnancy clearance hypothesis. Although the biological mechanism of the effects of tubal ligation remains unclear, the associated reduction in ovarian cancer risk is consistent with the theory of exogenous

carcinogens. Other studies have provided evidence that ovarian epithelial inflammation (oxidative stress, cytokines, prostaglandins), and imbalance of androgens and progesterone may be involved in the pathogenesis of ovarian cancer. Multi-center stratified epidemiological studies including patients in different stages of the disease and with different histological types of ovarian cancer are needed to clarify the role of potential risk factors in ovarian cancer pathogenesis, in order to improve the prevention and the treatment of the disease.

Key words: Epidemiology, Ovarian cancer, Pathogenesis

Βιβλιογραφία

1. ANONYMOUS. Prevalence worldwide. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2001
2. FERLAY J, BRAY F, PISANI P, PARKIN DM. GLOBOCAN 2000: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2001
3. GLOBOCAN database, 2002 <http://www-depdb.iarc.fr/globocan/GLOBOframe.htm>
4. GERTING D, HUNTER D. Ovarian cancer. In: Adami HO, Hunter D, Trichopoulos D (eds) *Textbook of cancer epidemiology*. Oxford, 2002:378–394
5. HERRINTON LJ, STANFORD JL, SCHWARTZ SM, WEISS NS. Ovarian cancer incidence among Asian migrants to the United States and their descendants. *J Natl Cancer Inst* 1994, 86:1336–1339
6. PARAZZINI F, FRANCESCHI S, La VECCHIA C, FASOLI M. The epidemiology of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1991, 43:9–23
7. SPEISER P. Familial ovarian carcinoma. *Wien Med Wochenschr* 1996, 146:10–13
8. MINK PJ, FOLSOM AR, SELLERS TA, KUSHI LH. Physical activity, waist-to-hip ratio, and other risk factors for ovarian cancer: A follow-up study of older women. *Epidemiology* 1996, 7:38–45
9. PARAZZINI F, NEGRI E, La VECCHIA C, RESTELLI C, FRANCESCHI S. Family history of reproductive cancers and ovarian cancer risk: An Italian case-control study. *Am J Epidemiol* 1992, 135:35–40
10. NEGRI E, PELUCCHI C, FRANCESCHI S, MONTELLA M, CONTI E, DAL MASO L ET AL. Family history of cancer and risk of ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2003, 39:505–510
11. SUTCLIFFE S, PHAROAH PD, EASTON DF, PONDER BA. Ovarian and breast cancer risks to women in families with two or more cases of ovarian cancer. *Int J Cancer* 2000, 87:110–117
12. LYNCH HT, CASEY M, LYNCH J, TACEY EK. Genetics and ovarian carcinoma. *Semin Oncol* 1998, 25:265–280
13. WHITTEMORE AS, HARRIS R, ITNYRE J, AND THE COLLABORATIVE OVARIAN CANCER GROUP. Characteristics relating to ovarian cancer risk: Collaborative analysis of 12 US case-control studies. *Am J Epidemiol* 1992, 136:1184
14. LANGSTON AA, OSTRANDER EA. Hereditary ovarian cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1997, 9:3–7
15. GAYTHER SA, WARREN W, MAZOYER S, RUSSELL PA, HARRINGTON PA, CHIANO M ET AL. Germ line mutations of the *BRCA1* gene in breast and ovarian cancer families provide evidence for a genotype-phenotype correlation. *Nat Genet* 1995, 11:428–433
16. EASTON DF, FORD D, BISHOP DT. Breast and ovarian cancer incidence in *BRCA1* mutation carriers. The breast cancer linkage consortium. *Am J Hum Genet* 1995, 56:265–271
17. LYNCH HT, CASEY M, LYNCH J, TACEY EK. Genetics and ovarian carcinoma. *Semin Oncol* 1998, 25:265–280
18. LANCASTER JM, BROWNLEE HA, BELL DA, FUTREAL PA, MARKS JR, BERCHUCK A ET AL. Microsomal epoxide hydrolase polymorphism as a risk factor for ovarian cancer. *Mol Carcinog* 1996, 17:160–162
19. MODUGNO F. Ovarian cancer and polymorphisms in the androgen and progesterone receptor genes: A HuGE review. *Am J Epidemiol* 2004, 159:319–335
20. TERRY PD, MILLER AB, JONES JG, ROHAN TE. Cigarette smoking and the risk of invasive epithelial ovarian cancer in a prospective cohort study. *Eur J Cancer* 2003, 39:1157–1164
21. BOOTH M, BERAL V, SMITH P. Risk factors for ovarian cancer: A case-control study. *Br J Cancer* 1989, 60:592–598
22. MORI M, HARABUSHI I, MIYAKE H, CASAGRANDE JT, HENDERSON BE, ROSS RK. Reproductive, genetic, and dietary risk factors for ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1988, 128:771–777
23. ARMSTRONG B, DOLL R. Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries with special reference to dietary practices. *Int J Cancer* 1975, 15:617–631
24. ROSE DP, BOYAR AP, WYNDER EL. International comparisons of mortality rates for cancer of the breast, ovary, prostate, and colon, and per capita food consumption. *Cancer* 1986, 58:2363–2371
25. RISCH HA, MARRETT LD, HOWE GR. Parity, contraception, infertility, and risk of epithelial ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994, 86:1409–1415
26. BOSETTI C, NEGRI E, FRANCESCHI S, TALAMINI R, MONTELLA M, CONTI E ET AL. Olive oil, seed oils and other added fats in relation to ovarian cancer (Italy). *Cancer Causes Control* 2002, 13:465–470
27. KATO J, TOMINAGA S, KUROISHI T. Relationship between westernization of dietary habits and mortality from breast and ovarian cancers in Japan. *Jpn J Cancer Res* 1987, 78:349–357

28. RISCH HA, JAIN M, MARRETT LD, HOWE GR. Dietary lactose intake, lactose intolerance, and the risk of epithelial ovarian cancer in southern Ontario (Canada). *Cancer Causes Control* 1994, 5:540–548
29. KUSHI LH, MINK PJ, FOLSOM AR, ANDERSON KE, ZHENG W, LAZOVITC D ET AL. Prospective study of diet and ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1999, 149:21–31
30. CRAMER DW, HARLOW BL, WILLET WC, WELCH WR, BELL DA, SCULLY RE ET AL. Galactose consumption and metabolism in relation to the risk of ovarian cancer. *Lancet* 1989, ii:66–71
31. La VECCHIA C. Epidemiology of ovarian cancer: A summary review. *Eur J Cancer Prev* 2001, 10:125–129
32. McCANN SE, MOYSICH KB, METTLIN C. Intakes of selected nutrients and food groups and risk of ovarian cancer. *Nutr Cancer* 2001, 39:19–28
33. TAVANI A, La VECCHIA C, GALLUS S, LAGIOU P, TRICHOPOULOS D, LEVI F ET AL. Red meat intake and cancer risk: A study in Italy. *Int J Cancer* 2000, 86:425–428
34. BOSETTI C, NEGRI E, FRANCESCHI S, PELUCCHI C, TALAMINI R, MONTELLA M ET AL. Diet and ovarian cancer risk: A case-control study in Italy. *Int J Cancer* 2001, 93:911–915
35. GOODMAN MT, TUNG KH, McDUFFIE K, WILKENS LR, DONLON TA. Association of caffeine intake and CYP1A2 genotype with ovarian cancer. *Nutr Cancer* 2003, 46:23–29
36. KUPER H, TITUS-ERNSTOFF L, HARLOW BL, CRAMER DW. Population based study of coffee, alcohol and tobacco use and risk of ovarian cancer. *Int J Cancer* 2000, 88:313–318
37. ADAMI HO, HIESH CC, LAMBE M, TRICHOPOULOS D, LEON D, PERSSON I ET AL. Parity, age at first childbirth, and risk of ovarian cancer. *Lancet* 1994, 334:1250–1254
38. RIMAN T, NILSSON S, PERSSON IR. Review of epidemiological evidence for reproductive and hormonal factors in relation to the risk of epithelial ovarian malignancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004, 83:783–795
39. KREIGER N, SLOAN M, COTTERCHIO M, PARSON P. Surgical procedures associated with risk of ovarian cancer. *Int J Epidemiol* 1997, 26:710–715
40. CRAMER DW, HUTCHISON GB, WELCH WR, SCULLY RE, KNAPP RC. Factors affecting the association of oral contraceptives and ovarian cancer. *N Engl J Med* 1982, 307:1047–1051
41. WHITTEMORE AS, HARRIS R, ITNYRE J. Characteristics relating to ovarian cancer risk: Collaborative analysis of 12 US case-control studies. IV. The pathogenesis of epithelial ovarian cancer. Collaborative ovarian cancer group. *Am J Epidemiol* 1992, 136:1212–1220
42. TITUS-ERNSTOFF L, PEREZ K, CRAMER DW, BARON JA, GREENBERG ER. Menstrual and reproductive factors in relation to ovarian cancer risk. *Br J Cancer* 2001, 84:714–721
43. GARG P, KERLIKOWSKA K, SUBAK L, GRADY D. Hormone replacement therapy and the risk of epithelial ovarian carcinoma: A meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998, 92:472–479
44. NEGRI E, TZONOU A, BERAL V, LAGIOU P, TRICHOPOULOS D, PARAZZINI F ET AL. Hormonal therapy for menopause and ovarian cancer in a collaborative re-analysis of European studies. *Int J Cancer* 1999, 80:848–851
45. LACEY JV Jr, MINK PJ, LUBIN JH, SHERMAN ME, TROISI R, HARTGE P ET AL. Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer. *JAMA* 2002, 288:334–341
46. GAMBACCIANI M, MONTELEONE P, SACCO A, GENAZZANI AR. Hormone replacement therapy and endometrial, ovarian and colorectal cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003, 17:139–147
47. RIMAN T, DICKMAN PW, NILSSON S, CORREIA N, NORDLINDER H, MAGNUSSON CM ET AL. Hormone replacement therapy and the risk of invasive epithelial ovarian cancer in Swedish women. *J Natl Cancer Inst* 2002, 94:497–504
48. SCHILDKRAUT JM, CALINGAERT B, MARCHBANKS PA, MOORMAN PG, RODRIGUEZ GC. Impact of progestin and estrogen potency in oral contraceptives on ovarian cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2002, 94:32–38
49. ENGLAND A, TRETLI S, BJORGE T. Height, body mass index, and ovarian cancer: A follow-up of 1.1 million Norwegian women. *J Natl Cancer Inst* 2003, 95:1244–1248
50. FAIRFIELD KM, WILLETT WC, ROSNER BA, MANSON JE, SPEIZER FE, HANKINSON SE. Obesity, weight gain, and ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2002, 100:288–296
51. FARROW DC, WEISS NS, LYON JL, DALING JR. Association of obesity and ovarian cancer in a case-control study. *Am J Epidemiol* 1989, 129:1300–1304
52. TOKUOKA S, KAWAI K, SHIMIZU Y, INAI K, OHE K, FUJIKURA T ET AL. Malignant and benign ovarian neoplasms among atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki, 1950–1980. *J Natl Cancer Inst* 1987, 79:47–57
53. BOICE J, ENGHOLM G, KLEINER R, BLETNER M, STOVALL M, LISCO H ET AL. Radiation dose and second cancer risk in patients treated for cancer of the cervix. *Radiat Res* 1988, 116:3–55
54. SHEN N, WEIDERPASS E, ANTILLA A, GOLDBERG MS, VASAMA-NEURONEN KM, BOFFETTA P ET AL. Epidemiology of occupational and environmental risk factors related to ovarian cancer. *Scand J Work Environ Health* 1998, 24:175–182
55. VASAMA-NEUVONEN K, PUKKALA E, PAAKKULAINEN H, MUTANEN P, WEIDERPASS E, BOFFETTA P ET AL. Ovarian cancer and occupational exposures in Finland. *Am J Ind Med* 1999, 36:83–89
56. SCHILDKRAUT JM, SCHWINGL PJ, BASTOS E, EVANOFF A, HUGHES C. Epithelial ovarian cancer risk among women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1996, 88:554–559
57. CRAMER DW, HARLOW BL, TITUS-ERNSTOFF L, BOHLKE K, WELCH WR, GREENBERG ER. Over-the-counter analgesics and risk of ovarian cancer. *Lancet* 1998, 351:104–107
58. CRAMER DW, LIBERMAN RF, HORNSTEIN MD, McSHANE P, POWERS D, LI EY ET AL. Basal hormone levels in women who use acetaminophen for menstrual pain. *Fertil Steril* 1998, 70:371–373
59. MOYSICH KB, METTLIN C, PIVER MS, NATARAJAN N, MENEZES RJ, SWEDE H. Regular use of analgesic drugs and ovarian cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001, 10:903–906
60. CRAMER D, LIBERMAN RF, TITUS-ERNSTOFF L, WELCH W, GREENBERG ER, BARON JA ET AL. Genital talc exposure and risk of ovarian cancer. *Int J Cancer* 1999, 81:351–356

61. FATHALA MF. Incessant ovulation – a factor in ovarian neoplasia. *Lancet* 1971, ii:163
62. STADEL BV. The etiology and prevention of ovarian cancer. I. Epidemiology. *Cancer Causes Control* 1991, 2:325–357
63. SIMON WE, ALBRECHT M, HANSEL M, DIETEL D, HOTZEL F. Cell lines derived from human ovarian carcinomas. Growth stimulation by gonadotrophic and steroid hormones. *J Natl Cancer Inst* 1983, 70:839–845
64. CRAMER DW, WELCH WR. Determinants of ovarian cancer risk. II. Inference regarding pathogenesis. *J Natl Cancer Inst* 1983, 71:717–721
65. NESS RB, COTTREAU C. Possible role of ovarian epithelial inflammation in ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999, 91:1459–1467
66. RISCH HA. Hormonal etiology of epithelial ovarian cancer, with a hypothesis concerning the role of androgens and progesterone. *J Natl Cancer Inst* 1998, 90:1774–1786

Corresponding author:

E. Petridou, Department of Hygiene and Epidemiology, Medical School, University of Athens, 75 Mikras Asias street, GR-115 27 Athens, Greece
e-mail: epetrid@med.uoa.gr