

Κεφάλαιο 11

Επιδημιολογία του καρκίνου

Μ. Παπαδάκου

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι ανθρώπινες απώλειες που προκαλεί ο καρκίνος είναι τεράστιες. Παραμένει η κυριότερη αιτία θανάτου μετά τις καρδιαγγειακές παθήσεις. Σύμφωνα με εκτιμήσεις, στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, 1 στους 2 άνδρες και 1 στις 3 γυναίκες περίπου, θα προσβληθούν από καρκίνο κατά τη διάρκεια της ζωής τους¹.

Η επιδημιολογία είναι η μελέτη της εμφάνισης της νόσου στον πληθυσμό και όχι στα άτομα μεμονωμένα και ως εκ τούτου, οι αρχές και οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται στις επιδημιολογικές μελέτες για την παρακολούθηση του καρκίνου είναι λιγότερο γνωστές στους κλινικούς ιατρούς απ' ό,τι τα θέματα που σχετίζονται με τη διάγνωση, τη θεραπεία και την παθοφυσιολογία της νόσου σε μεμονωμένους ασθενείς.

Στο κεφάλαιο αυτό θα γίνει προσπάθεια προσέγγισης για το πώς οι επιδημιολογικές μελέτες συμβάλουν αφ' ενός στην κατανόηση και στην παρακολούθηση των τάσεων της εμφάνισης του καρκίνου (επίπτωση, θνησιμότητα) και αφ' ετέρου στην αναγνώριση των παραγόντων που προκαλούν ή εμποδίζουν την ανάπτυξή του. Οι επιδημιολογικές μελέτες, κατατάσσονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες: τις πειραματικές μελέτες και τις μελέτες παρατήρησης.

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Οι πειραματικές επιδημιολογικές μελέτες βασίζονται είτε στο άτομο είτε

στην ομάδα και πλησιάζουν περισσότερο στα εργαστηριακά πειράματα λόγω του ότι οι συνθήκες κάτω από τις οποίες διεξάγονται, ελέγχονται από τον ερευνητή. Αν και θεωρούνται αλάνθαστες, δεν πραγματοποιούνται σε ανθρώπους, για ηθικούς λόγους, εκτός και αν υπάρχουν αποδείξεις ότι ο υπό μελέτη παράγοντας προστατεύει έναντι του καρκίνου. Στην πράξη χρησιμοποιούνται μόνο για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας διαφόρων θεραπευτικών πρωτοκόλλων ή προληπτικών μέτρων. Απουσία δεδομένων από πειραματικές μελέτες στους ανθρώπους, η αιτιολογία του καρκίνου μπορεί να προσεγγισθεί μέσω των μελετών παρατήρησης.

ΜΕΛΕΤΕΣ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΗΣ

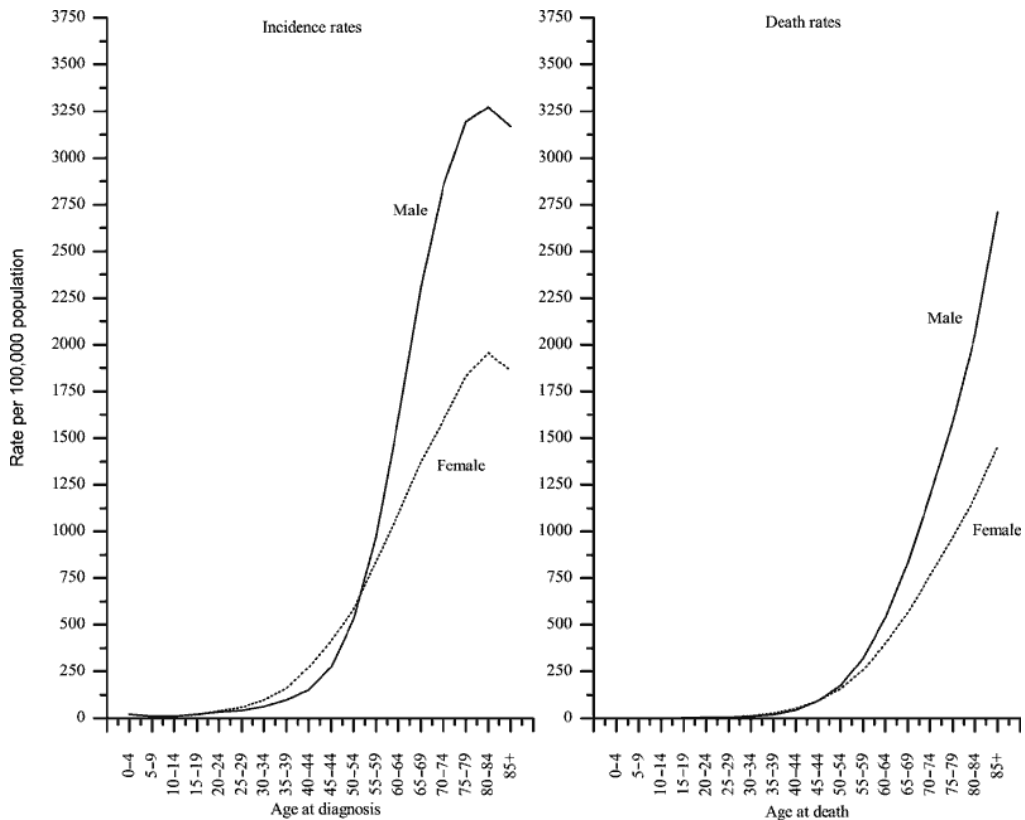
Στις μελέτες παρατήρησης ο ερευνητής παρατηρεί τι συμβαίνει η τι συνέβη στα άτομα σε σχέση με την έκθεση και το αποτέλεσμα. Οι επιδημιολογικές μελέτες παρατήρησης διακρίνονται σε δύο υποκατηγορίες: στις περιγραφικές και στις αναλυτικές. Οι πρώτες εστιάζουν στην κατανομή των νόσων ως προς το άτομο, το χώρο και το χρόνο δηλ. Το «ποιος, πού και πότε», ενώ οι δεύτερες χρησιμοποιούνται συχνά για τον έλεγχο των υποθέσεων.

Περιγραφική επιδημιολογία: Η διαδικασία παρακολούθησης του καρκίνου μελετά την επίπτωση, τη θνησιμότητα και την επιβίωση των ασθενών με καρκίνο, καθώς και τις τάσεις των μεγεθών αυτών με την πάροδο του χρόνου. Τυπι-

κά, τόσο η επίπτωση, (ποσοστό ανθρώπων στους οποίους διαγνώστηκε πρόσφατα καρκίνος), η θνησιμότητα (ποσοστό θανάτων από καρκίνο) όσο και η επιβίωση (ποσοστό ανθρώπων που είναι ζωντανοί και στους οποίους είχε κάποτε διαγνωσθεί καρκίνος) εκφράζονται σε αριθμό ανά 100.000 ανθρώπους το χρόνο. Αυτός ο τρόπος μέτρησης βοηθά στην σύγκριση ποσοστών μεταξύ πληθυσμών που διαφέρουν σημαντικά σε μέγεθος ή σε διάρκεια παρατήρησης. Η περιγραφική επιδημιολογία μελετά την κατανομή των ασθενών με συγκεκριμένους τύπους καρκίνου με βάση ορισμένα

χαρακτηριστικά. Τα χαρακτηριστικά αυτά μπορεί να αναφέρονται είτε στα άτομο (ηλικία, φύλο, θρησκεία, επάγγελμα, οικογενειακή, και κοινωνικοοικονομική κατάσταση), είτε στο χώρο και στο χρόνο εκδήλωσης της νόσου. Κάποια από αυτά τα χαρακτηριστικά είναι πολυδιάστατα όπως π.χ. η μετανάστευση αναφέρεται και στο άτομο και στη χώρα προέλευσης και στο χρόνο της μετανάστευσης.

Ένα βασικό χαρακτηριστικό του καρκίνου είναι ότι η επίπτωση και η θνησιμότητα αυξάνονται δραματικά με την αύξηση της ηλικίας (διάγραμμα 1).



Διάγραμμα 1. Επίπτωση και θνησιμότητα από καρκίνο σε σχέση με την ηλικία διάγνωσης.

Η αύξηση είναι τόσο μεγάλη που πάνω από το 80% των διηθητικών καρκίνων συμβαίνει σε άτομα ηλικίας άνω των 55 ετών.

Ο χρόνος που απαιτείται ώστε τα κύτταρα να αποκτήσουν τις γενετικές μεταλλάξεις που παρατηρούνται στην πολυσταδιακή ανάπτυξη του καρκίνου α-

νέροχεται σε 10 περίπου έτη, γεγονός που ερμηνεύει την προοδευτική αύξηση της επίπτωσης και της θνητότητας από καρκίνο μετά τα 10 πρώτα χρόνια της ζωής².

Καρκίνοι οι οποίοι διαγιγνώσκονται σε μικρή ηλικία (<5 ετών) οφείλονται πιθανότατα σε γενετικές μεταλλάξεις οι οποίες ή κληρονομήθηκαν ή έλαβαν χώρα στην ενδομήτρια ζωή. Η μείωση της εμφάνισης καρκίνου που παρατηρείται μετά την ηλικία των 84 ετών, πιθανότατα οφείλεται, στην πλημμελή διερεύνηση για διάγνωση, που γίνεται στα άτομα αυτής της ηλικίας.

Η ηλικία επίσης επηρεάζει τόσο τους τύπους των καρκίνων που εμφανίζονται, όσο και τη συχνότητά τους. Αυτό φαίνεται από τις αλλαγές στην κατάταξη των πιο κοινών θανατηφόρων καρκίνων σε διαφορετικές ηλικίες στους άνδρες και τις γυναίκες.³ Μέχρι την ηλικία των 19 ετών, τέσσερις μορφές θανατηφόρου καρκίνου είναι περισσότερο συχνές: η λευχαιμία, ο καρκίνος του εγκεφάλου και του ΚΝΣ, των οστών και του ενδοκρινικού συστήματος, με τη σειρά να διαφέρει ελάχιστα μεταξύ ανδρών και γυναικών. Μετά την ηλικία των σαράντα ετών, οι τέσσερις πιο κοινές μορφές καρκίνου είναι: ο καρκίνος των πνευμόνων, του μαστού, του προστάτη και του παχέος εντέρου – ορθού.

Στην εικόνα 1 παρουσιάζονται οι δέκα πιο συχνοί σε επίπτωση και θνησιμότητα τύποι καρκίνων στους αμερικανούς άνδρες και γυναίκες, εκφρασμένων ως ποσοστό στο σύνολο των διηθητικών καρκίνων. Τα ποσοστά στα σχήματα αυτά βασίζονται στις εκτιμήσεις της American Cancer Society για το έτος 1999.³ Ο καρκίνος των πνευμόνων και των βρόγχων είναι ο πιο κοινός θανα-

τηφόρος καρκίνος και για τα δύο φύλα, ενώ ο καρκίνος του προστάτη (για τους άνδρες) και του μαστού (για τις γυναίκες) είναι οι κυρίαρχες περιπτώσεις καρκίνων.

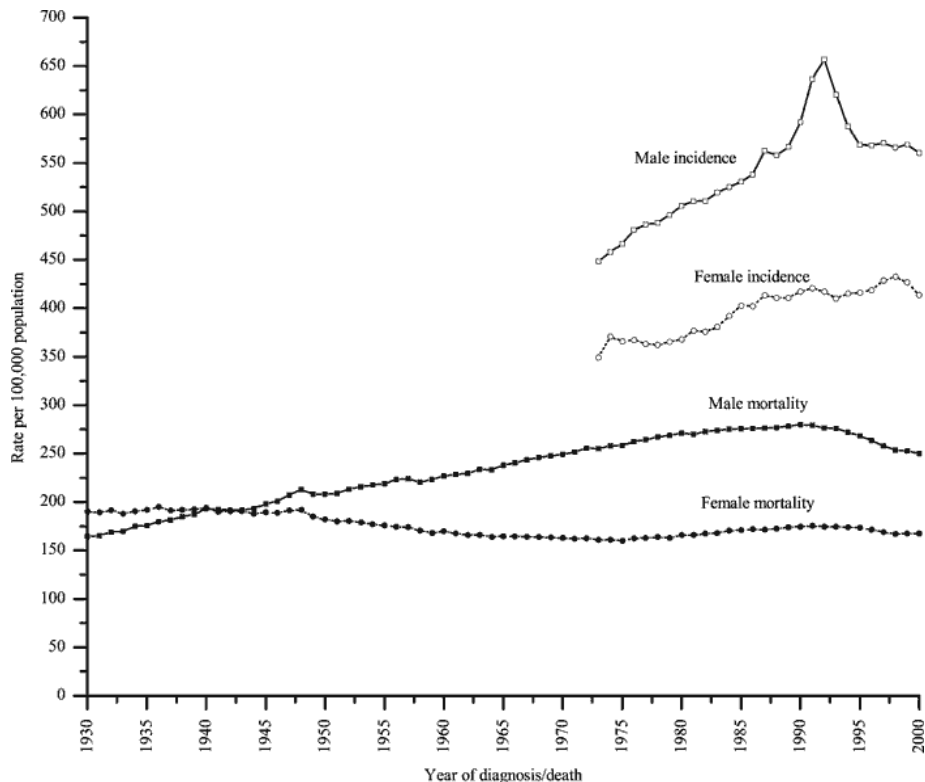
Τέσσερις καρκίνοι (πνευμόνων, μαστού, προστάτη και παχέος εντέρου) συνιστούν πάνω από τις μισές περιπτώσεις διηθητικών καρκίνων και θανάτων και στα δύο φύλα.

Χρονικές Τάσεις στην εμφάνιση καρκίνου: Τα ποσοστά επίπτωσης και θνησιμότητας από τον καρκίνο έχουν μεταβληθεί σημαντικά στην πάροδο του χρόνου (διάγραμμα 2).

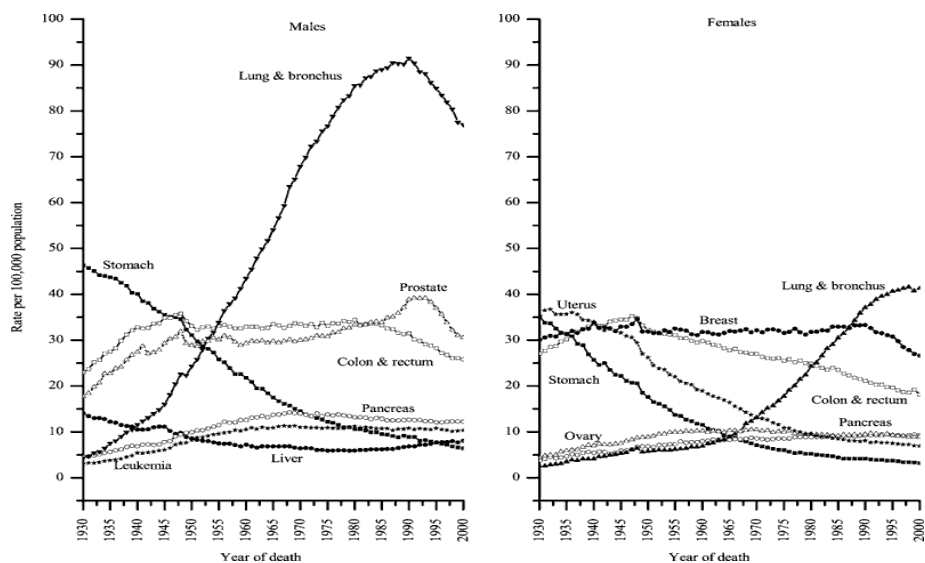
Στοιχεία από τις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (διάγραμμα 3) δείχνουν ότι, η μεγαλύτερη αύξηση στη θνησιμότητα από καρκίνο του πνεύμονα στους άντρες, παρατηρήθηκε από το 1930 (χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το πιστοποιητικό θανάτου) μέχρι και το 1991. Από το 1992 μέχρι και το 1996 παρατηρήθηκε μείωση.

Στις γυναίκες αντίστοιχα, δεν υπήρξε ανάλογη αύξηση στη θνησιμότητα μέχρι το 1960, πιθανόν λόγω της καθυστερημένης έναρξης του καπνίσματος σε σχέση με τους άντρες.

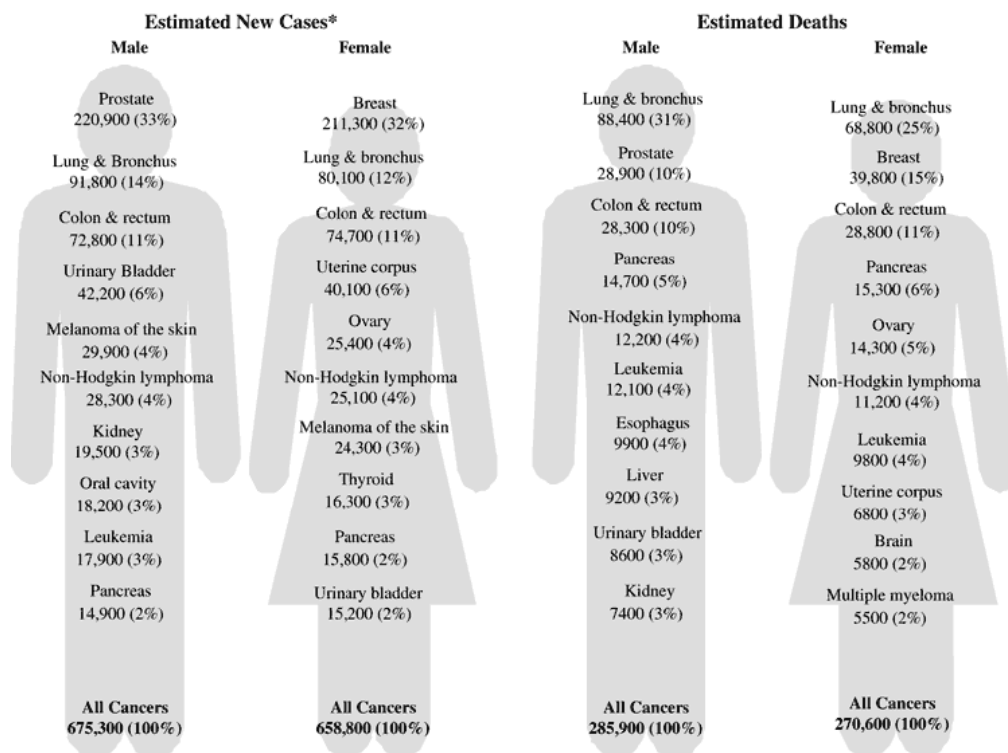
Τα ποσοστά θανάτου από καρκίνο του πνεύμονα στις γυναίκες δεν έχουν αρχίσει να μειώνονται ακόμα, ενώ έχει παρατηρηθεί μικρή μείωση στα ποσοστά των μικρότερων ηλικιών. Οι διαφορές μεταξύ των φύλων που παρατηρούνται σε αυτές τις χρονικές περιόδους αναφορικά με τον καρκίνο του πνεύμονα σχετίζονται στενά με τις διαφορετικές συνήθειες των δύο φύλων στο κάπνισμα και παρέχουν σημαντικές πληροφορίες στο κατά πόσο ο καπνός επηρεάζει τα ποσοστά εμφάνισης και θνησιμότητας καρκίνου του πνεύμονα.



Διάγραμμα 2. Επίπτωση και θνησιμότητα σε άνδρες και γυναίκες ανά 100.000 πληθυσμού κατά το χρονικό διάστημα 1930-1991.



Διάγραμμα 3. Θνησιμότητα από καρκίνο πνεύμονα,προστάτη, παχέος εντέρου, στομάχου, ήπατος σε άνδρες και γυναίκες κατά το χρονικό διάστημα 1930-1991.



Εικόνα 1. Επίπτωση και θνησιμότητα σε άνδρες και γυναίκες από καρκίνο σε σχέση με τη θέση εντόπισης.

Δυο ακόμα σημαντικές αλλαγές έχουν παρατηρηθεί από το 1930 έως σήμερα και αφορούν, αφ' ενός τη μείωση των θανάτων από καρκίνο του στομάχου και στα δύο φύλα και αφ' ετέρου τη μείωση των θανάτων από καρκίνο του τραχήλου της μήτρας στις γυναίκες.

Η μείωση των θανάτων από καρκίνο του στομάχου οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στην εισαγωγή της ψύξης (η οποία μείωσε τη χρήση των αλατισμένων και καπνιστών τροφών ενώ επέτρεψε την ευρύτερη κυκλοφορία φρούτων και λαχανικών) και η βελτίωση στα ποσοστά θανάτων από καρκίνο του τραχήλου της μήτρας οφείλεται κυρίως στην έγκαιρη διάγνωση με την χρήση του PAP τεστ. Από στατιστικά δεδομένα επίσης φαίνεται ότι στους άνδρες ο καρκίνος του προστάτη είναι σε μεγάλη αύξηση

το χρονικό διάστημα μεταξύ 1989-1992 και επικρατεί όλων των άλλων τάσεων εμφάνισης καρκίνου³⁰. Αυτό αποδίδεται αφ' ενός στην εισαγωγή του PSA στα τέλη της δεκαετίας του 1980 και αφ' ετέρου στις διαγνωστικές τεχνικές που εφαρμόζονται και έχουν συμβάλει στον εντοπισμό όγκων οι οποίοι παλαιότερα δεν θα διαγιγνώσκονταν.

Το ποσοστό θνησιμότητας από όλες τις μορφές καρκίνου είναι διαφορετικό ανάμεσα σε άνδρες και γυναίκες. Ενώ το συνολικό ποσοστό θανάτων από καρκίνο στους άνδρες αυξήθηκε από το 1930 έως και το 1991, στις γυναίκες το ποσοστό παραμένει σχεδόν σταθερό από τη δεκαετία του 1960. Αυτό οφείλεται στο γεγονός πως η μείωση στους θανάτους από καρκίνο του στομάχου, του τραχήλου της μήτρας και του παχέος εντέρου

έχει ισοσταθμίσει την αύξηση των θανάτων από καρκίνο του πνεύμονα στις γυναίκες αλλά όχι στους άνδρες.

ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΕΙΣ ΜΕΤΑΞΥ ΚΟΙΝΩΝΙΚΟ-ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΩΝ, ΕΘΝΙΚΩΝ ΚΑΙ ΦΥΛΕΤΙΚΩΝ ΟΜΑΔΩΝ

Η επίδραση της κοινωνικοοικονομικής κατάστασης στην εμφάνιση και στη θνητότητα στους ασθενείς με καρκίνο εξετάζεται συνήθως έμμεσα, μέσω συγκρίσεων μεταξύ φυλετικών και εθνικών ομάδων.

Πολλές αναλύσεις στις Η.Π.Α. δείχνουν πως στους αφροαμερικανούς παρατηρούνται δυσανάλογα υψηλά ποσοστά καρκίνου αλλά λίγες από τις μελέτες διαχωρίζουν την επίδραση της φτώχειας και των παραγόντων κινδύνου που αυτή επιφέρει από τις γενετικές διαφορές που σχετίζονται με την φυλή.

Τα ποσοστά εμφάνισης και θανάτων από όλες τις μορφές καρκίνου ήταν υψηλότερα στους αφροαμερικανούς από ότι στις υπόλοιπες φυλετικές και εθνικές ομάδες από το 1990 έως και το 1996. Μοναδική εξαίρεση ήταν η εμφάνιση καρκίνου του μαστού όπου το ποσοστό ήταν μεγαλύτερο στην καυκάσιες γυναίκες.

Σε μία μελέτη η οποία μέτρησε την εμφάνιση καρκίνου σχετικά με την φυλή σε συνάρτηση με το εισόδημα και την μόρφωση και σε σύγκριση με άτομα παρόμοιου εισοδήματος και μόρφωσης, οι αφροαμερικανοί εμφανίζουν τα ίδια ή και μικρότερα ποσοστά εκδήλωσης καρκίνου από τους καυκάσιους αμερικανούς. Η μελέτη αυτή επιβεβαιώνει το γεγονός πως οι διαφορές στα ποσοστά εμφάνισης καρκίνου που αποδίδονται στην διαφορετική φυλή πιθανόν έχουν τα αίτιά τους σε παράγοντες που σχετίζονται με την φτώχεια παρά με γενετι-

κές διαφοροποιήσεις μεταξύ των φυλών. Η χαμηλή κοινωνικοοικονομική θέση περιορίζει την ποιότητα της παρεχόμενης εκπαίδευσης, μειώνει την πρόσβαση σε ιατρική παρακολούθηση και συχνά σχετίζεται με τη μεγαλύτερη έκθεση στον καπνό, την υπέρμετρη κατανάλωση αλκοόλ, την κακή διατροφή, τη παχυσαρκία και άλλους επιβλαβείς παράγοντες για καρκίνο.

Και άλλες εθνικές ομάδες στις Ηνωμένες Πολιτείες εμφανίζουν διαφορετική συμπεριφορά στον καρκίνο. Σε σχέση με τους καυκάσιους, τα ποσοστά εμφάνισης και θανάτου από καρκίνο της χοληδόχου και του στομάχου στους ισπανόφωνους αμερικανούς είναι μεγαλύτερα. Οι ινδιάνοι αμερικανοί εμφανίζουν σημαντικά μικρότερα ποσοστά εμφάνισης σχεδόν για όλες τις μορφές καρκίνου. Στους γιαπωνέζους αμερικανούς, παρατηρούνται υψηλότερα ποσοστά καρκίνου του ήπατος και του στομάχου. Πολλές από αυτές τις διαφορές πιθανολογείται ότι οφείλονται σε παράγοντες όπως το κάπνισμα, διατροφή, έκθεση σε φλεγμονώδεις παράγοντες (ιός ηπατίτιδας Β και C, ελικοβακτηρίδιο, ιός HPV), ή σε ελλιπή ιατρική παρακολούθηση.

Το χαμηλό ποσοστό του καρκίνου του παχέος εντέρου που απαντάται στην Ιαπωνία, αυξάνει σημαντικά στην πρώτη γενιά των ιαπώνων που μεταναστεύουν στις Η.Π.Α. Αντιθέτως, το χαμηλό ποσοστό καρκίνου του μαστού στο σύνολο των γυναικών της Ιαπωνίας που μεταναστεύουν στις Η.Π.Α συνεχίζει να αυξάνεται στη δεύτερη γενιά μετά τη μετανάστευση. Τελευταία, τα ποσοστά εκδήλωσης καρκίνου του μαστού στις ιαπωνοαμερικανίδες είναι ίσα ή και υπερβαίνουν αυτά των καυκασιανών αμερικανίδων⁸. Οι παρατηρήσεις αυτές

επιβεβαιώνουν τη συμμετοχή περιβαλλοντικών παραγόντων.

Η χρονική πορεία των χωρών αναδεικνύει, επίσης, τη σημασία των εξωγενών, καθώς και των γενετικών παραγόντων, στην εμφάνιση του καρκίνου. Επιδημιολογικές μελέτες που έγιναν στην Ιαπωνία κατά τη χρονική περίοδο 1955-1985 έδειξαν αύξηση στη θνησιμότητα από καρκίνο του παχέος εντέρου και σε μικρότερο βαθμό από καρκίνο του μαστού⁹.

Οι μεγάλες αλλαγές στη διατροφή των Ιαπώνων μετά το Β΄ Παγκόσμιο Πόλεμο, όπως αυξημένη κατανάλωση του λίπους, ολικών θερμίδων, κρέατος και μειωμένη κατανάλωση φρέσκων φρούτων, λαχανικών, σε συνδυασμό με περιβαλλοντικούς παράγοντες πιθανότατα είναι οι αιτίες για τις μεταβολές στην επίπτωση και τη θνησιμότητα του καρκίνου.

Συλλογή δεδομένων και αναφορά: Η ποιότητα των περιγραφικών μελετών εξαρτάται από την ποιότητα των συλλεχθέντων δεδομένων, τα οποία διαφέρουν από χώρα σε χώρα, ανάλογα με το σύστημα υγείας της κάθε μιας²⁶⁻²⁸.

Ο ιδανικός πληθυσμός για την εκτίμηση των ποσοστών εμφάνισης καρκίνου θα ήταν ένας μεγάλος, ποικίλος πληθυσμός, με μικρή μετανάστευση, με σύστημα υγείας που θα παρείχε φροντίδα υψηλής ποιότητας από τη γέννηση ως το θάνατο του κάθε ατόμου. Τα πλέον αξιόπιστα επιδημιολογικά δεδομένα παγκοσμίως συγκεντρώνουν οι Η.Π.Α. και σε Ευρωπαϊκό επίπεδο, οι Σκανδιναβικές χώρες. Στις Η.Π.Α. επιδημιολογικά δεδομένα που αφορούν την εμφάνιση του καρκίνου συλλέγονται, από το 1973, μέσω του προγράμματος Παρακολούθησης, Επιδημιολογίας και Τελικών Α-

ποτελεσμάτων (SEER) του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου (NCI)¹⁴.

Οι διεθνείς στατιστικές σχετικά με την εμφάνιση του καρκίνου διεξάγονται από το Διεθνές Γραφείο για την Έρευνα του Καρκίνου-International Agency for Research on Cancer (IARC) και από άλλες υπηρεσίες της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (ΠΟΥ)^{5,6,7,29}. Δεδομένα σε εθνικό επίπεδο είναι διαθέσιμα σε λίγες μόνο χώρες. Σε περιοχές που δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την επίπτωση, το IARC χρησιμοποιεί στατιστικές θνησιμότητας που περιλαμβάνουν, την ηλικία, το φύλο και το είδος του καρκίνου για κάθε ασθενή, για να υπολογιστούν τα ποσοστά της επίπτωσης. Τα διεθνή δεδομένα είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα της IARC (Globocan website www.dep-iarc.fr).

ΑΝΑΛΥΤΙΚΗ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Οι αναλυτικές επιδημιολογικές μελέτες καταγράφουν τη συσχέτιση μεταξύ μιας ορισμένης έκθεσης και μιας νόσου, χρησιμοποιώντας πληροφορίες από μεμονωμένα άτομα, και όχι από το σύνολο του πληθυσμού. Ο όρος «έκθεση» χρησιμοποιείται ευρέως για να δηλώσει παράγοντες συμπεριφοράς (κάπνισμα ή διατροφή), περιβαλλοντικούς παράγοντες μόλυνσης (αμίαντος), προσωπικά χαρακτηριστικά (παχυσαρκία ή τάση για ηλιακά εγκαύματα), ανθρωπομετρικές μετρήσεις (δείκτης μυϊκής μάζας), γενετικά χαρακτηριστικά και άλλους μετρήσιμους βιολογικούς παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν την εκδήλωση καρκίνου.

Οι δύο πιο κοινοί τρόποι μελέτης στην αναλυτική επιδημιολογία είναι ο έλεγχος σε πληθυσμιακή ομάδα (κοόρτη, cohort) και ο έλεγχος κατά περίπτωση, ανάλογα με το αν τα υποκείμενα ταυ-

τοποιούνται πρώτα με βάση τα χαρακτηριστικά τους ή την κατάσταση των ασθενειών τους. Και οι δύο προσεγγίσεις καταγράφουν το συσχετισμό μεταξύ μιας ορισμένης έκθεσης και μιας δεδομένης ασθένειας, παρέχοντας και οι δύο ισχυρότερη βάση για συμπεράσματα, σε σχέση με τις απλές περιγραφικές μελέτες.

ΔΕΙΚΤΕΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ

Η συσχέτιση μεταξύ της ατομικής έκθεσης και της εμφάνισης νόσου εκφράζεται ως σχετικός κίνδυνος (ΣΚ) σε μια πληθυσμιακή μελέτη ή ως λόγος πιθανοτήτων (ΛΠ) σε μια μελέτη κατά περίπτωση.¹⁰ Για παράδειγμα, μια πληθυσμιακή μελέτη μπορεί να μετρήσει τη συσχέτιση μεταξύ της μόλυνσης από τον ιό HPV των κονδυλωμάτων και του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, μέσω του προσδιορισμού της εκδήλωσης του καρκίνου αυτού σε ένα ορισμένο σύνολο γυναικών, οι οποίες είτε έχουν είτε δεν έχουν μολυνθεί από τον ιό HPV. Η αύξηση η οποία σχετίζεται με τη μόλυνση από τον ιό μπορεί να εκφρασθεί ως ΣΚ, δηλαδή το λόγο της εμφάνισης καρκίνου σε μολυσμένες γυναίκες προς την εμφάνιση σε μη μολυσμένες γυναίκες.

Τόσο ο ΣΚ, όσο και ο ΛΠ χαρακτηρίζουν τη συσχέτιση μεταξύ έκθεσης και ασθένειας με σχετικό τρόπο. Και οι δύο δείκτες αναφέρονται στη συχνότητα της εμφάνισης ασθενειών σε εκτεθειμένα άτομα, ως πολλαπλασίου του ίδιου λόγου σε μη εκτεθειμένα άτομα. Ένας δεύτερος, σπανιότερα χρησιμοποιούμενος, δείκτης συσχέτισης είναι η απόλυτη αλλαγή του κινδύνου που σχετίζεται με την έκθεση. Αυτός μπορεί να εκτιμηθεί σε μια μελέτη κοόρτης, αλλά όχι σε μια μελέτη κατά περίπτωση. Ο απόλυτος κίνδυνος (ΑΚ) ισούται με το λόγο σε ε-

κτεθειμένα άτομα μείον το λόγο σε μη εκτεθειμένα. Στο παραπάνω παράδειγμα με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και τον ιό HPV, ο ΑΚ θα αντιστοιχούσε στο απόλυτο μέγεθος της αύξησης των εμφανίσεων καρκίνου που σχετίζονται με μόλυνση από τον HPV. Ο ΑΚ είναι χρήσιμος, καθώς περιγράφει την απόλυτη επίπτωση της έκθεσης επί της εκδήλωσης της νόσου, και μάλιστα, καλύτερα από ότι ο ΣΚ.

Ένας επιπλέον δείκτης συσχέτισης είναι ο αποδιδόμενος κίνδυνος, ο οποίος εκτιμά το κομμάτι των νόσων στον πληθυσμό που προκαλείται από έκθεση. Αυτό μπορεί να εκφρασθεί είτε ως το ποσοστό επί τοις εκατό των ασθενειών που προκαλούνται από έκθεση στο σύνολο των εκτεθειμένων ατόμων, είτε ως το αντίστοιχο ποσοστό επί τοις εκατό στο σύνολο του πληθυσμού (εκτεθειμένων και μη εκτεθειμένων ατόμων). Και στις δύο περιπτώσεις, ο υπολογισμός του δείκτη αυτού βασίζεται στη υπόθεση ότι η συσχέτιση δεν είναι ανεξάρτητη της έκθεσης, και άρα δεν αναφέρεται σε τυχαίους ή ανεξέλεγκτους παράγοντες.

ΠΛΗΘΥΣΜΙΑΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ (ΚΟΟΡΤΗΣ)

Οι μελέτες αυτές εντοπίζουν πληθυσμούς (κοόρτες) ατόμων εκτεθειμένων ή μη σε ένα συγκεκριμένο παράγοντα και τους παρακολουθούν στο πέρασμα του χρόνου, έως ότου αναπτυχθεί επαρκής αριθμός καρκίνων. Οι μελέτες αυτές έχουν συμβάλει σημαντικά στην κατανόηση του τρόπου με τον οποίο ο καπνός, η ακτινοβολία και άλλοι περιβαλλοντικοί παράγοντες επιδρούν στην αύξηση εμφάνισης καρκίνου, καθώς επίσης πώς διατροφικοί και γενετικοί παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν τον κίνδυνο αυτό. Δύο είναι τα κύρια χαρα-

κτηριστικά αυτών των μελετών: (1) οι συμμετέχοντες επιλέγονται με βάση ένα κοινό χαρακτηριστικό που προηγείται της νόσου που μελετάται και παρακολουθούνται για ορισμένη χρονική περίοδο (σε αντίθεση με τις μελέτες κατά περίπτωση) και (2) οι συμμετέχοντες δεν εκτίθενται με τυχαίο τρόπο στους παράγοντες έκθεσης.

Σε μερικές μελέτες, ο πληθυσμός καθορίζεται με βάση σχετικά αρχεία που αναφέρονται στον παράγοντα έκθεσης που μελετάται. Παραδείγματα τέτοιων μελετών είναι αυτή των επιζώντων της ατομικής βόμβας, αυτή των εργατών υπόγειων ορυχείων ουρανίου και αυτή των εργατών εκτεθειμένων σε αμίαντο.¹¹ Σε αυτές τις μελέτες τα ιστορικά αρχεία από σημεία με ασυνήθιστα υψηλά επίπεδα έκθεσης χρησιμοποιούνται για να καθορίσουν την πληθυσμιακή ομάδα και να εκτιμήσουν το βαθμό της έκθεσης. Η υγεία της ομάδας παρακολουθείται στη συνέχεια για ορισμένη χρονική περίοδο κατά την οποία μετράται η εκδήλωση της νόσου.

Εναλλακτικά, οι πληθυσμιακές ομάδες καθορίζονται από μια κοινή ιδιότητα (π.χ. το επάγγελμα τους) η οποία τις καθιστά ευκολότερες στον προσδιορισμό και στην παρακολούθηση και εκτίθενται σε συνήθεις παράγοντες όπως το κάπνισμα, τη διατροφή ή άλλους κοινούς όπως ο γενικός πληθυσμός. Τα δεδομένα συλλέγονται μέσω ερωτηματολογίων κατά τη διάρκεια της μελέτης και περιοδικά μετά από αυτή. Η έκθεση μπορεί να μετράται σε δείγματα αίματος ή άλλων ιστών τα οποία συλλέγονται πριν την εκδήλωση της νόσου και στη συνέχεια φυλάσσονται.

Σε όλες τις πληθυσμιακές μελέτες τα άτομα χαρακτηρίζονται ως «εκτεθειμέ-

να» ή «μη εκτεθειμένα» και παρακολουθούνται για καιρό, προκειμένου να ελεγχθεί η εμφάνιση της νόσου. Οι μελέτες αυτές μπορεί να είναι «προοπτικές», οι οποίες βασίζονται σε τρέχουσες πληροφορίες σχετικά με την έκθεση, είτε «αναδρομικές», οι οποίες βασίζονται σε προϋπάρχουσες καταγραφές έκθεσης και εκδήλωσης της νόσου.

Η ικανότητα των μελετών αυτών να εκτιμούν την κατάσταση της έκθεσης, πριν την εκδήλωση της νόσου, είναι ιδιαίτερα σημαντική, καθώς αποφεύγεται η πιθανότητα ανάμιξης παραγόντων που προκύπτουν από την ίδια τη νόσο και οι οποίοι θα άλλαζαν τις μετρήσεις της έκθεσης¹². Άλλο πλεονέκτημα των μελετών αυτών είναι η ικανότητά τους να μελετούν ασυνήθιστες εκθέσεις (π.χ. ασυνήθιστη περιβαλλοντική και επαγγελματική έκθεση) και να καταγράφουν τα πραγματικά ποσοστά εμφάνισης της νόσου, καθώς και το δείκτη απόλυτου κινδύνου. Τα μειονεκτήματά τους έγκειται στο ότι είναι δαπανηρές, ακατάλληλες για τη μελέτη σπάνιων ασθενειών και απαιτούν κόπο προκειμένου να διασφαλισθεί η δυνατότητα παρακολούθησης των περισσότερων ατόμων της ομάδας στο μέλλον συνθήκη που είναι αναγκαία για την αξιοπιστία και εγκυρότητα της μελέτης.

Μια πρόσφατη εξέλιξη σε μεγάλες πληθυσμιακές μελέτες τουλάχιστον όσον αφορά στον καρκίνο, είναι η δυνατότητά τους να μετρούν βιολογικούς δείκτες στο αίμα, στα ούρα και σε άλλους ιστούς και να τους συσχετίζουν με την επακόλουθη εμφάνιση νόσου. Μερικοί δείκτες, όπως οι μετρήσεις των μεταβολιτών αφαλατοξίνης στα ούρα,¹³ ή η νικοτίνη στον ορό ή στα ούρα παθητικών καπνιστών¹⁴ δίνουν πιο ακριβείς

πληροφορίες της έκθεσης, σε σχέση με τα απλά ερωτηματολόγια. Σε μερικές περιπτώσεις, εργαστηριακές μετρήσεις βασισμένες σε ορό, ούρα ή DNA παρέχουν κατ' αποκλειστικότητα αξιόπιστα στοιχεία σχετικά με την έκθεση. Βιολογικά δείγματα είναι απαραίτητα στον καθορισμό της παρουσίας ή όχι αντιγόνων ηπατίτιδας Β ή C στον ορό, της συγκέντρωσης των οιστρογόνων στον ορό μετα-εμμηνοπαυσιακών γυναικών που δεν λαμβάνουν συμπληρώματα ορμονών και του προφίλ ορισμένων γενετικών πολυμορφισμών που τροποποιούν τη δεκτικότητα ενός ατόμου σε ένα συγκεκριμένο καρκινογόνο.

Βιολογικά δείγματα συλλέγονται συνήθως από όλα τα πρόθυμα μέλη της ομάδας, επεξεργάζονται και φυλάσσονται για μακρά περίοδο σε υγρό άζωτο. Όταν συλλεγεί επαρκής αριθμός περιπτώσεων ενός συγκεκριμένου τύπου καρκίνου, τα δείγματα αναλύονται και στους νοσούντες και στους μάρτυρες.

Η μελέτη του Chan και συν. σχετικά με τον αυξητικό παράγοντα-1 (IGF-1) που μοιάζει με την ινσουλίνη, σε συνάρτηση με τον καρκίνο του προστάτη¹⁵ αποτελεί ένα παράδειγμα του τρόπου με τον οποίο μετρήσεις ορμονών ή αυξητικών παραγόντων δίνουν πληροφορίες για τον καρκίνο. Αυτή η μελέτη αποκάλυψε θετική συσχέτιση μεταξύ του IGF-1 στο πλάσμα ανδρών και της μετέπειτα εμφάνισης καρκίνου του προστάτη. Δείγματα πλάσματος συλλέχθηκαν από σχεδόν 15.000 ιατρούς, στο σύνολο των 22.000 που συμμετείχαν στη μελέτη. Το γεγονός ότι τα δείγματα αίματος προηγήθηκαν της διάγνωσης του καρκίνου του προστάτη και ότι μετρήθηκαν επί πλέον τα επίπεδα PSA οδήγησε στην υπόθεση ότι ο καρκίνος του προστάτη

μπορεί να έχει επηρεάσει τις συγκεντρώσεις του IGF-1.

Παρεμπιπτόντως, η παραπάνω μελέτη δείχνει ότι ο τύπος της ανάλυσης που γίνεται σε μια επιδημιολογική μελέτη μπορεί να διαφέρει από τον αρχικό σχεδιασμό. Στη συγκεκριμένη περίπτωση, πραγματοποιήθηκε, όχι τυχαία, ανάλυση κόρης στα πλαίσια τυχαίας κλινικής δοκιμής. Η μελέτη που περιγράφηκε παραπάνω σχεδιάστηκε για να εξετάσει εάν η τυχαία χορήγηση ασπιρίνης ή βήτα-καροτίνης μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα και καρκίνο στους άνδρες και έδωσε σαφή στοιχεία ότι ο IGF-1 είναι δείκτης ή ακόμα και παράγοντας που συμβάλλει στην εμφάνιση καρκίνου του προστάτη.

ΜΕΛΕΤΕΣ ΚΑΤΑ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ

Τα άτομα που συμμετέχουν στις μελέτες αυτές επιλέγονται με βάση εάν νοσούν ή όχι (νοσούντες - μάρτυρες) από την ασθένεια που μελετάται. Και οι δύο κατηγορίες περνούν από συνέντευξη σχετικά με την έκθεσή τους στο παρελθόν και στο παρόν και η αναλογία των περιπτώσεων σε μια ορισμένη έκθεση συγκρίνεται με αυτή των μαρτύρων προκειμένου να καθορισθεί αν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ έκθεσης και νόσου.^{10,12}

Ο συνήθης τρόπος προσέγγισης στη μελέτη αυτού του τύπου έγκειται στην επιλογή των ατόμων, νοσούντων και μαρτύρων, από τον ίδιο πληθυσμό. Στα πλαίσια του εφικτού, οι ασθενείς πρέπει να έχουν μόνο μία νόσο.

Τα πλεονεκτήματα αυτής της μελέτης έναντι της προηγούμενης είναι ότι θεωρούνται περισσότερο κατάλληλες για τη μελέτη σπάνιων ασθενειών, χρειάζεται μικρότερος χρόνος παρακολούθησης, είναι λιγότερο δαπανηρές, λόγω του μικρού τους μεγέθους η συλλογή των

πληροφοριών γίνεται πιο εύκολα και το δείγμα των ατόμων μπορεί να είναι μικρό, αφού απαιτούνται μόνο οι ασθενείς και μερικοί μάρτυρες και όχι το σύνολο του πληθυσμού.

Μειονέκτημα αυτής της μελέτης είναι ότι τα άτομα έχουν επίγνωση της νόσου τους και εμφανίζονται προκατειλημμένα όσον αφορά στην περιγραφή της έκθεσης. Οι μελέτες κατά περίπτωση είναι ιδιαίτερα αποδοτικές στην έρευνα ασυμπτωτων μορφών καρκίνου, όπως αυτών του εγκεφάλου.

ΤΙ ΣΥΝΙΣΤΑ «ΑΠΟΔΕΙΞΗ» ΣΤΙΣ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ;

Υπάρχει έντονη φιλοσοφική και επιστημονική συζήτηση για το τι συνιστά «απόδειξη» στις επιδημιολογικές μελέτες. Οι πληθυσμιακές μελέτες και οι μελέτες κατά περίπτωση είναι λιγότερο καθοριστικές από ότι οι τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, καθώς αδυνατούν να ελέγξουν πλήρως τους μη καταγεγραμμένους παράγοντες κινδύνου, οι οποίοι μπορεί να σχετίζονται τόσο με την έκθεση, όσο και με τη νόσο. Παρόλα αυτά, τα δεδομένα από μελέτες βασισμένες στη παρατήρηση θεωρούνται συχνά επαρκή για τη διατήρηση της δημόσιας υγείας και εξαιρούνται από την μελέτη στοιχεία όταν αυτό κρίνεται αναγκαίο.

Η αποδοχή της αξιοπιστίας των δεδομένων από παρατήρηση είναι αναπόφευκτη στις περιπτώσεις που οι τυχαιοποιημένες πειραματικές μελέτες δεν μπορούν να εφαρμοστούν για ηθικούς ή πρακτικούς λόγους. Τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται για να χαρακτηρίσουμε μια συσχέτιση αιτιολογική προτάθηκαν αρχικά το 1964 από το Surgeon General's report on Smoking and Health¹⁶, και στη συνέχεια από το Διεθνές Γρα-

φείο για την Έρευνα του Καρκίνου¹⁷ και είναι τα κάτωθι:

1. η συσχέτιση να είναι έντονη
2. ο κίνδυνος να αυξάνεται ή να μειώνεται με την έκθεση σε διαβάθμιση δόσης-απόκρισης
3. τα συμπεράσματα να είναι παρόμοια σε ποικίλες μελέτες, με διαφορετικούς ερευνητές, πληθυσμούς και τρόπους έρευνας
4. η έκθεση να προηγείται της νόσου
5. να κρίνεται βιολογικά εφικτό ότι η έκθεση μπορεί να προκαλεί τη νόσο
6. να υπάρχει σαφής συσχέτιση μεταξύ της έκθεσης και μιας και μόνο νόσου
7. τα επιδημιολογικά ευρήματα να ταιριάζουν με πληροφορίες από άλλες ερευνητικές και επιδημιολογικές μελέτες.

Ορισμένα από αυτά τα κριτήρια κρίνονται πιο αναγκαία από άλλα. Για παράδειγμα, μια συσχέτιση η οποία αναπαράγεται σε πολλαπλές επιδημιολογικές μελέτες και είναι σταθερή και σε άλλες κλινικές έρευνες είναι πιο αξιόπιστη από μια συσχέτιση που πληροί μόνο το κριτήριο της μονής αντιστοιχίας δηλαδή μία έκθεση προκαλεί μία νόσο. Στην πραγματικότητα, τα ατράνταχτα στοιχεία που συνδέουν το κάπνισμα με πολλούς τύπους καρκίνου ενισχύονται από το μεγάλο αριθμό καρκίνων που προκαλεί.

ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΤΩΝ ΚΑΡΚΙΝΟΓΟΝΩΝ

Το Διεθνές Γραφείο για την Έρευνα του Καρκίνου (IARC) έχει καθιερώσει μια ορισμένη διαδικασία για το συστηματικό έλεγχο γνωστών και υποτιθέμενων καρκινογόνων^{17,18,19,20,26}. Οι εκτιμήσεις πραγματοποιούνται από διεθνείς ομάδες ειδικών επιστημόνων, οι οποίοι συγκεντρώνουν όλα τα στοιχεία που υπάρχουν και τα κατατάσσουν σε μια

από τις παρακάτω τέσσερις κατηγορίες:

1. Επαρκείς αποδείξεις καρκινογένεσης στον άνθρωπο (ύπαρξη αιτιολογικής σχέσης μεταξύ ουσίας και ανθρώπινου καρκίνου).
2. Περιορισμένες αποδείξεις καρκινογένεσης (η ουσία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ανθρώπινου καρκίνου, αλλά δεν μπορούν να εξαλειφθούν με σιγουριά στοιχεία παραπλανητικά).
3. Ανεπαρκείς αποδείξεις καρκινογένεσης (οι υπάρχουσες μελέτες είναι ανεπαρκούς ποιότητας, εγκυρότητας και στατιστικής ισχύος, προκειμένου να επιτρέπουν τη σχετική εξαγωγή συμπερασμάτων ή δεν υπάρχουν στοιχεία για την καρκινογένεση της ουσίας στον άνθρωπο).
4. Δεν υπάρχουν δεδομένα καρκινογένεσης (μελέτες χρήσης ή έκθεσης στην ουσία επιμένουν σταθερά στην απουσία αυξημένου κινδύνου).

Σύμφωνα με τα ως τώρα δεδομένα, οι αιτίες που πιθανολογούνται ότι προκαλούν καρκίνο στον άνθρωπο, κατατάσσονται σε: επαγγελματικές, φαρμακευτικές, μολυσματικές, σχετικές με τον τρόπο ζωής και διατροφικές. Η κατηγοριοποίηση είναι, βέβαια, τεχνητή και ορισμένοι παράγοντες, π.χ. ιονίζουσα ακτινοβολία, μπορούν να περιληφθούν σε αρκετούς πίνακες.

Η πλειοψηφία των πληροφοριών σχετικά με τα ανθρώπινα καρκινογόνα αφορά επαγγελματικούς παράγοντες, αφού η έκθεση σε αυτούς είναι περιστασιακά πολύ υψηλή για εργάτες αρκετών ειδικοτήτων, διευκολύνοντας έτσι την εμπειρική τεκμηρίωση. Παρ' όλα αυτά, έχει διαπιστωθεί ότι στις ανεπτυγμένες χώρες παρά τη μειωμένη έκθεση σε καθιερωμένα επαγγελματικά καρκινογόνα

νέες περιπτώσεις καρκίνων συνεχίζουν να εμφανίζονται, πιθανότατα λόγω ή προηγούμενης έκθεσης ή μη αναγνωρισμένων μέχρι τώρα επαγγελματικών καρκινογόνων.

Η λίστα των βιολογικών παραγόντων με τεκμηριωμένη καρκινογένεση αυξάνεται ραγδαία. Σε αυτή μεταξύ των άλλων περιλαμβάνονται παράγοντες όπως, στελέχη μυκήτων που παράγουν αφαλατοξίνη και προκαλούν καρκίνο ήπατος, ιοί όπως ο ιός της ηπατίτιδας Β και C που προκαλούν επίσης καρκίνο ήπατος, ο ιός Epstein-Barr που συνδέεται με καρκίνο του ρινοφάρυγγα, τη νόσο Hodgkin's, το λέμφωμα Burkitt και άλλοι. Οι περισσότεροι από αυτούς τους παράγοντες είναι πιο συχνόι στις αναπτυσσόμενες χώρες. Το κάπνισμα φαίνεται να είναι ένας από τους κυριότερους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση διαφόρων τύπων καρκίνου, ενώ τα αλκοολούχα ποτά και η ιονίζουσα ακτινοβολία είναι διαπιστωμένοι παράγοντες με μικρότερη όμως σημασία. Η μη-ιονίζουσα ακτινοβολία όπως ραδιοσυχνότητες, ηλεκτρικά και μαγνητικά πεδία υπερβολικά χαμηλών συχνοτήτων, δεν έχουν συσχετισθεί μέχρι στιγμής με αυξημένη επίπτωση καρκίνου στον άνθρωπο.

Ως προς τη διατροφή, υπάρχουν συγκλίνοντα στοιχεία ότι τα λαχανικά και τα φρούτα έχουν προστατευτική δράση, ενώ το κόκκινο κρέας και το λίπος αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου (π.χ. παχέος εντέρου, προστάτη, μαστού). Επίσης η υπερβολική κατανάλωση αλατιού πιθανολογείται ως ένας από τους παράγοντες για καρκίνο του στομάχου και η παχυσαρκία ενοχοποιείται για καρκίνο του ενδομητρίου, των νεφρών και της χοληδόχου κύστεως. Τέ-

λος, η φυσική δραστηριότητα φαίνεται ότι μειώνει τον κίνδυνο για καρκίνο του παχέος εντέρου και ίσως και άλλων καρκίνων.

Η γενετική προδιάθεση φαίνεται να παίζει ρόλο στην εμφάνιση καρκίνου στον άνθρωπο, κυρίως μέσω αλληλεπίδρασης με περιβαλλοντικούς παράγοντες. Επιπλέον, ορισμένα γονίδια με υψηλή διεισδυτικότητα μπορεί να ευθύνονται από μόνα τους για ένα μικρό ποσοστό καρκίνων. Τέλος, ορισμένες φυσιολογικές διαδικασίες, περιλαμβανομένων και των αναπαραγωγικών λειτουργιών, επηρεάζουν τον κίνδυνο για καρκίνο, πιθανά μέσω ορμονικών μηχανισμών. Τέτοιοι παράγοντες περιλαμβάνουν την ηλικία της εμμηνόπαυσης και την ηλικία της 1^{ης} εγκυμοσύνης όσον αφορά στον καρκίνο του μαστού, την ηλικία της 1^{ης} εγκυμοσύνης όσον αφορά στον καρκίνο των ωοθηκών, ενώ αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του ενδομητρίου εμφανίζουν οι άτεκνες γυναίκες.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι πληθυσμιακές έρευνες συμβάλλουν στην κατανόηση του καρκίνου σε πολλά επίπεδα. Για την παρακολούθηση του καρκίνου, χρησιμοποιούνται επιδημιολογικές μέθοδοι που καταγράφουν την επίπτωση, τη θνησιμότητα και την επιβίωση και έτσι οι ερευνητές μπορούν να προσδιορίσουν τις ομάδες υψηλού κινδύνου και να ελέγχουν την πρόοδο, ή όχι, στη καταπολέμηση της νόσου. Επιδημιολογικές μελέτες υπήρξαν κρίσιμες στον προσδιορισμό και το χαρακτηρισμό της καρκινογένεσης του καπνού, της ακτινοβολίας και πολλών άλλων επαγγελματικών, περιβαλλοντικών και μολυσματικών παραγόντων. Οι μελέτες αυτές συχνά μας δίνουν πληροφορίες για την εφαρμογή αποτελεσματικών

στρατηγικών αποφυγής της νόσου, πολλές δεκαετίες πριν προσδιορισθεί ο ακριβής αιτιολογικός μηχανισμός της.

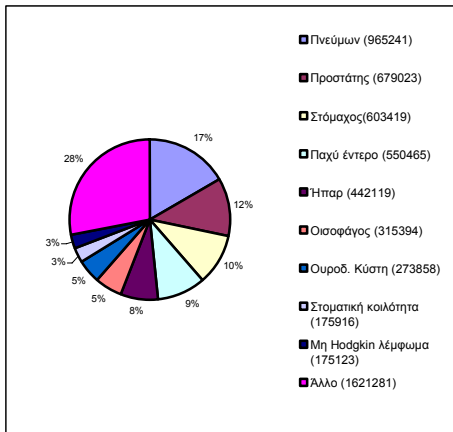
ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Η ανάγκη συστηματικής καταγραφής και ανάλυσης για τη μελέτη του καρκίνου παγκόσμια είναι ήδη γνωστή από το 1930. Στην Ελλάδα οι πρώτες προσπάθειες ξεκίνησαν στη δεκαετία του 1960, χωρίς όμως επιτυχία. Το 1988 ιδρύθηκε το Ελληνικό Αρχείο Νεοπλασιών (EAN) με σκοπό τη μελέτη και τον έλεγχο του καρκίνου στην Ελλάδα και δόθηκαν στοιχεία για το χρονικό διάστημα 1990-1991 που δείχνουν ότι ο καρκίνος κατά σειρά συχνότητας ήταν για μεν τους άνδρες: καρκίνος ουροδόχου κύστεως, πνεύμονα, δέρματος, παχέος εντέρου, προστάτη, στομάχου, λάρυγγα, λεμφώματα και για δε τις γυναίκες: καρκίνος μαστού, δέρματος, παχέος εντέρου, τραχήλου και σώματος μήτρας, λεμφώματα, θυρεοειδής.

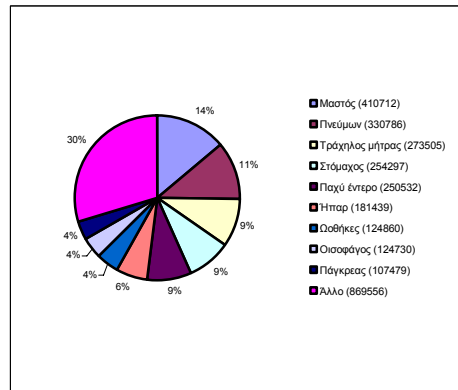
Τα πλέον πρόσφατα στοιχεία σχετικά με τον καρκίνο σε παγκόσμια κλίμακα δημοσιεύθηκαν το 2005¹⁸ από το Διεθνές Γραφείο για την Έρευνα του Καρκίνου.

Σύμφωνα με τα στοιχεία του IARC το έτος 2002 παγκοσμίως διαγνώστηκαν 10,9 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις καρκίνου, πέθαναν από τη νόσο τους 6,7 εκατομμύρια και 24,6 εκατομμύρια ζούσαν έχοντας διαγνωστεί με καρκίνο την τελευταία πενταετία (διαγράμματα 4-9)¹⁹.

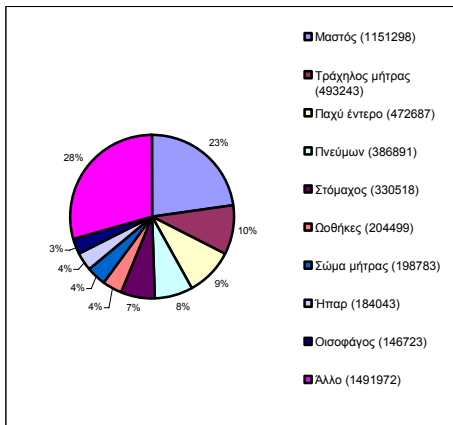
Ο καρκίνος του πνεύμονα εξακολουθεί να είναι ο πλέον συχνός καρκίνος στον κόσμο, τόσο στον αριθμό των νέων περιπτώσεων (1,35 εκατομμύρια), όσο και στον αριθμό των θανάτων (1,18 εκατομμύρια) ετησίως.



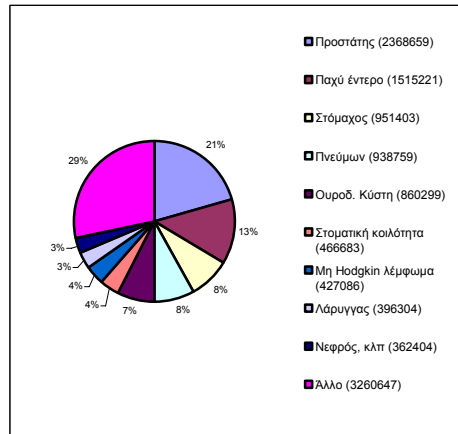
Διάγραμμα 4. Παγκόσμια επίπτωση σε άνδρες σύνολο 5.801.839.



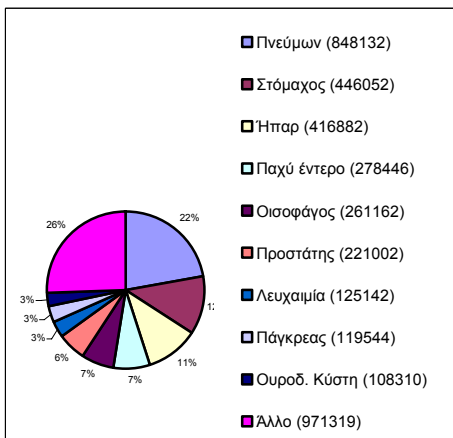
Διάγραμμα 7. Παγκόσμια θνησιμότητα σε γυναίκες σύνολο 2.927.896.



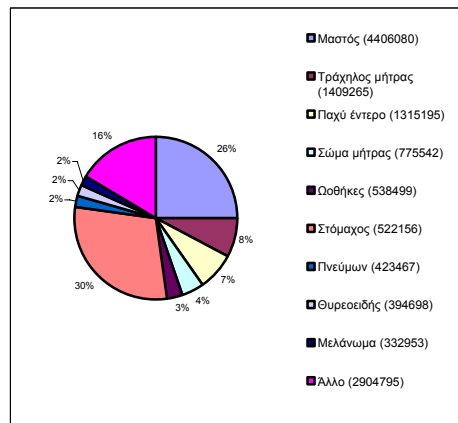
Διάγραμμα 5. Παγκόσμια επίπτωση σε γυναίκες σύνολο 5.060.657.



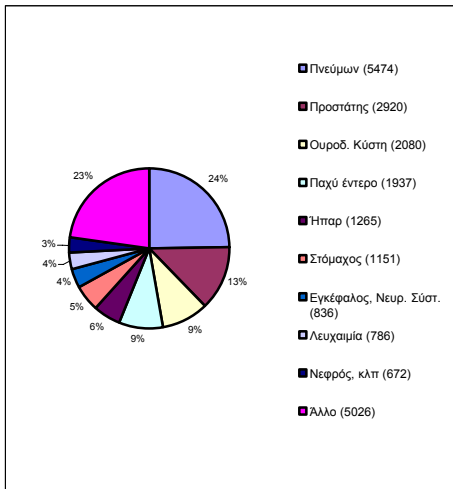
Διάγραμμα 8. Παγκόσμιος πενταετής επιπολασμός σε άνδρες ηλικίας>15 ετών, σύνολο 5.154.465.



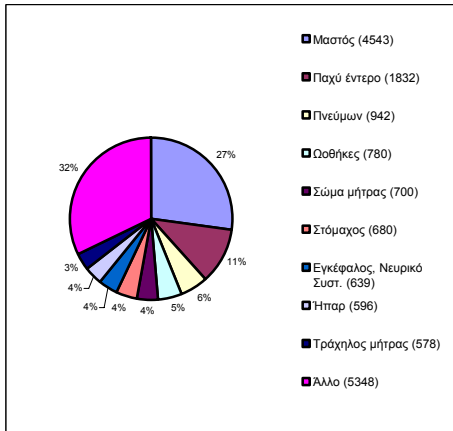
Διάγραμμα 6. Παγκόσμια θνησιμότητα σε άνδρες σύνολο 3.795.991.



Διάγραμμα 9. Παγκόσμιος πενταετής επιπολασμός σε γυναίκες ηλικίας>15 ετών, σύνολο 3.022.650.



Διάγραμμα 10. Επίπτωση σε άνδρες στην Ελλάδα (όλες οι ηλικίες), σύνολο 22.214.

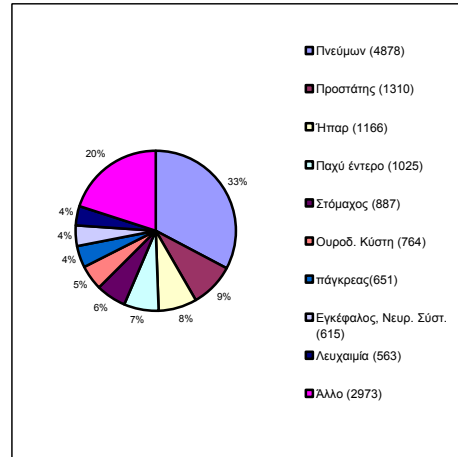


Διάγραμμα 11. Επίπτωση σε γυναίκες στην Ελλάδα (όλες οι ηλικίες), σύνολο 16.638.

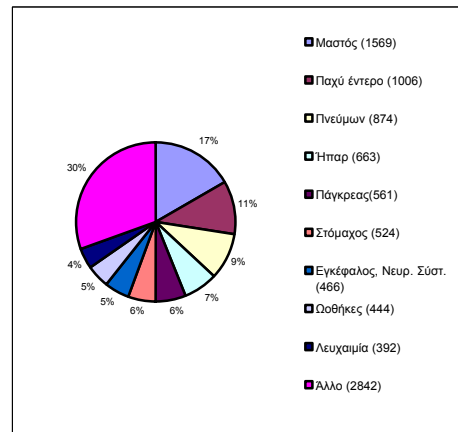
Ο καρκίνος του πνεύμονα παρά το ότι σε μερικές ανεπτυγμένες χώρες φαίνεται να υποχωρεί, δεύτερος σε συχνότητα μετά τον καρκίνο του προστάτη, η συνεχώς αυξανόμενη εμφάνιση νέων περιστατικών στις αναπτυσσόμενες χώρες όπου η καπνιστική συνήθεια εξαπλώνεται, αντισταθμίζει τις απώλειες.

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας στις αναπτυσσόμενες χώρες είναι δεύτερος σε συχνότητα, ενώ στις αναπτυσσόμενες χώρες είναι μόλις έβδομος, με λι-

γότερες περιπτώσεις (83.000) από τον καρκίνο του σώματος της μήτρας (136.000) και των ωοθηκών (97.000).



Διάγραμμα 12. Θνησιμότητα στην Ελλάδα σε άνδρες, σύνολο 14.832, όλων των ηλικιών.

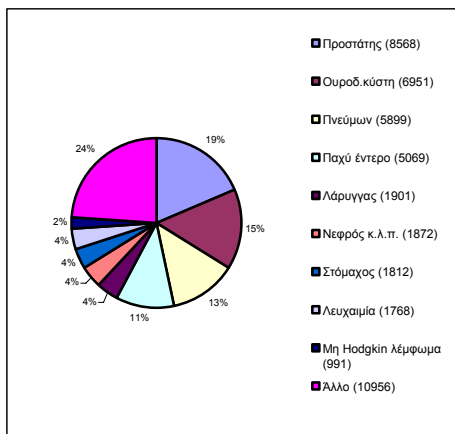


Διάγραμμα 13. Θνησιμότητα στην Ελλάδα σε γυναίκες, σύνολο 9.341, όλων των ηλικιών.

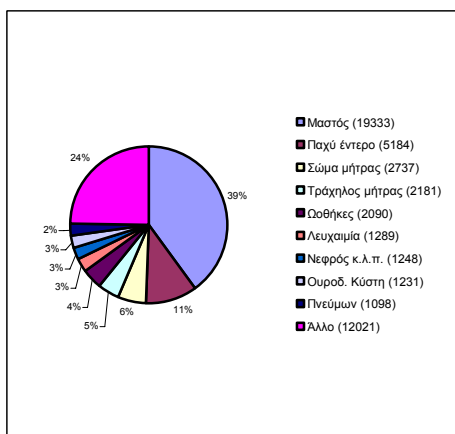
Ο καρκίνος του μαστού είναι ο δεύτερος σε συχνότητα (1,15 εκατομμύρια περιστατικά) και ο πέμπτος σε θνησιμότητα λόγω καλύτερης πρόγνωσης (δυνατότητα πρόληψης και έγκαιρης διάγνωσης).

Κακή πρόγνωση εξακολουθούν να έχουν ο καρκίνος του στομάχου (934.000 νέα περιστατικά και 700.000 θανάτους) και του ήπατος (626.000 νέα περιστατικά

και 598.000 θανάτους). Καλύτερη πρόγνωση φαίνεται να έχει ο καρκίνος του παχέος εντέρου (1,02 εκατομμύρια νέα περιστατικά και 529.000 θανάτους).



Διάγραμμα 14. Πενταετής επιπολασμός στην Ελλάδα σε άνδρες, σύνολο 45.787, ηλικίες>15 ετών.



Διάγραμμα 15. Πενταετής επιπολασμός στην Ελλάδα σε γυναίκες, σύνολο 48.412, ηλικίες>15 ετών.

Η συχνότητα εμφάνισης των διαφόρων μορφών καρκίνων καθώς και η επιβίωση διαφέρει από περιοχή σε περιοχή. Φαίνεται ότι η επιβίωση είναι καλύτερη στις αναπτυγμένες χώρες απ' ότι στις αναπτυσσόμενες, λόγω της καλύτερης πρόληψης, της έγκαιρης διάγνωσης και της αποτελεσματικότερης θεραπείας. Εξαίρεση αποτελεί η Ανατολική Ευρώπη όπου η επιβίωση για τους περισσότερους

τύπους καρκίνου είναι χειρότερη ίσως και από αυτή που καταγράφεται στη Νότια Αμερική.

Σε ότι αφορά τον επιπολασμό, (αριθμός ασθενών με καρκίνο σε συγκεκριμένη χρονική στιγμή), στις πρώτες θέσεις βρίσκονται ο καρκίνος του μαστού (17,9 %), του παχέος εντέρου (11,5 %) και του προστάτη (9,6 %).

Σ' ότι αφορά την Ελλάδα, το IARC παραθέτει στοιχεία που τα στηρίζει σε δεδομένα από τοπικές πηγές σχετικά με τη θνησιμότητα και από στοιχεία γειτονικών χωρών με όσο δυνατόν κοινά χαρακτηριστικά τα οποία επεξεργάζονται με αποδεκτές στατιστικές μεθοδολογίες. Στα διαγράμματα 10-15 παρατίθενται τα σχετικά με την Ελλάδα στοιχεία. Σε σύγκριση με τα παγκόσμια δεδομένα φαίνεται ότι:

στους άνδρες:

- Ο καρκίνος του πνεύμονα ακολουθεί την παγκόσμια επίπτωση, αποτελεί όμως μόνο το 16,6% του συνόλου των νέων περιπτώσεων έναντι 24,7% στην Ελλάδα. Πιθανότατα αυτό οφείλεται στο κάπνισμα.
- Ο καρκίνος του στομάχου, τρίτος σε επίπτωση διεθνώς, στην Ελλάδα έχει την 6η θέση, πιθανότατα λόγω διατροφικών συνηθειών.
- Ο καρκίνος του παχέος εντέρου και του προστάτη ακολουθούν την παγκόσμια επίπτωση (4^η και 2^η αντίστοιχα).
- Ο καρκίνος της ουροδόχου κύστεως στην Ελλάδα εξακολουθεί να βρίσκεται σε υψηλή θέση, τρίτος, ενώ παγκόσμια κατέχει την 7η θέση, πιθανότατα λόγω παραγόντων σχετικών με το κάπνισμα.
- Τις τέσσερις πρώτες αιτίες θανάτων παγκοσμίως αποτελούν ο καρκίνος του πνεύμονα, του στομάχου, του ήπατος και του παχέος εντέρου, ενώ στην Ελλά-

δα αντίστοιχα ο καρκίνος του πνεύμονα, του προστάτη, του ήπατος και του παχέος εντέρου. Η αυξημένη θνησιμότητα από καρκίνο του προστάτη στην Ελλάδα πιθανότατα οφείλεται σε καθυστερημένη διάγνωση και ως εκ τούτου σε μη ριζική θεραπεία.

στις γυναίκες:

- Ο καρκίνος του μαστού έχει την ίδια επίπτωση και θνησιμότητα όπως και παγκοσμίως (1^η θέση νοσηρότητας, 1^η αιτία θανάτων).

- Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας παρουσιάζει διαφοροποίηση, 2^{ος} σε συχνότητα διεθνώς, στην Ελλάδα είναι 9^{ος}.

- Ο καρκίνος του παχέος εντέρου 3^{ος} διεθνώς (9,3% επί του συνόλου των καρκίνων), στην Ελλάδα 2^{ος} (με ποσοστό 11%).

- Ο καρκίνος του πνεύμονα ενώ διεθνώς είναι στην 4^η θέση, στην Ελλάδα έχει την 3^η θέση.

- Ο καρκίνος του πνεύμονα 2^η αιτία θανάτου διεθνώς, 3^η στην Ελλάδα.

- Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας ενώ διεθνώς είναι η 3^η αιτία θανάτων, στην Ελλάδα φαίνεται να είναι η 10^η αιτία θανάτων από καρκίνο.

Τον Φεβρουάριο του 2005²⁰ δημοσιεύθηκαν στοιχεία σχετικά με την επίπτωση και τη θνητότητα του καρκίνου στην Ευρώπη για το 2004. Σύμφωνα με αυτά τα στοιχεία το 2004 καταγράφηκαν: 2,9 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις (54% σε άνδρες, 46% σε γυναίκες) και 1,7 εκατομμύρια θάνατοι (56% στους άνδρες, 44% στις γυναίκες).

Ο πλέον συχνός τύπος καρκίνου είναι ο καρκίνος του πνεύμονα (13,3 %), ακολουθεί ο καρκίνος του παχέος εντέρου (13,2%) και ο καρκίνος του μαστού (13%). Η συχνότερη αιτία θανάτου είναι ο καρκίνος του πνεύμονα (341.800 θάνατοι), ακολουθεί ο καρκίνος του παχέος εντέ-

ρου-ορθού (203.700 θάνατοι), ο καρκίνος του στομάχου (137.900 θάνατοι) και ο καρκίνος του μαστού (129.900 θάνατοι).

Στους άνδρες από το 1.534.700 νέων περιπτώσεων οι πλέον συχνοί κατά σειρά τύποι καρκίνου είναι: καρκίνος πνεύμονα 298.600 (19,4%), καρκίνος προστάτη 237.800 (15,5 %), καρκίνος παχέος εντέρου-ορθού 197.200 (12,8%) και καρκίνος στομάχου 102.800 (6,7%). Από τους 962.600 θανάτους που καταγράφηκαν στους άνδρες, πάνω από το ¼ οφειλόταν σε καρκίνο του πνεύμονα, να ακολουθεί ο καρκίνος του παχέος εντέρου-ορθού με 103.300 θανάτους (10,7%) και ο καρκίνος του προστάτη με 85.200 θανάτους (8,9%).

Στις γυναίκες ο μαστός είναι ο πλέον συχνός τύπος καρκίνου, με 370.100 νέες περιπτώσεις (27,4%), ακολουθεί ο καρκίνος του παχέος εντέρου-ορθού με 179.200 (13,25%), της μήτρας 133.800 (9,9%) και του πνεύμονα με 82.900 (6,5%). Ο μαστός είναι η πρώτη αιτία θανάτου με 129.900 θανάτους (17,4%), ακολουθούν ο καρκίνος του παχέος εντέρου-ορθού με 100.400 θανάτους (13,4%) και 73.500 θάνατοι από καρκίνο του πνεύμονα (9,8%).

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗΝ ΕΝΤΟΠΙΣΗ

Η επιβάρυνση από τον καρκίνο επιβαρύνεται σε γενικές γραμμές από τη θνησιμότητα και τις στατιστικές των περιστατικών διαφόρων τύπων καρκίνου. Υπάρχουν διαφοροποιήσεις από χώρα σε χώρα στην εκδήλωση των περισσότερων τύπων καρκίνου. Αυτές οι διαφορές εξηγούνται σε μεγάλο βαθμό από εξωγενείς παράγοντες και όχι από κληρονομούμενες διαφορές μεταξύ των πληθυσμών. Ο Parkin και συν.^{21,22} Εκτιμούν ότι στις ανεπτυγμένες χώρες οι πλέον συχνοί τύποι καρκίνου είναι: ο

καρκίνος του πνεύμονα, του παχέος εντέρου-ορθού, του μαστού, του στομάχου, οι λευχαιμίες και τα λεμφώματα, ο καρκίνος του προστάτη, της ουροδόχου κύστεως, του σώματος και του τραχήλου της μήτρας, του παγκρέατος, των ωθηκών και του ήπατος. Τα τελευταία 30 χρόνια, με τη βοήθεια των αναλυτικών επιδημιολογικών μελετών, έχει γίνει σημαντική πρόοδος στην κατανόηση των αιτιολογικών παραγόντων αυτών των καρκίνων. Η σειρά που ακολουθείται είναι σύμφωνα με τη Διεθνή Κατάταξη των Ασθενειών.

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ

Ο καρκίνος του οισοφάγου είναι ο 9^{ος} συνηθέστερος τύπος καρκίνου παγκοσμίως και το 80% των νέων περιστατικών εμφανίζεται στις αναπτυσσόμενες χώρες. Τα υψηλότερα ποσοστά ανιχνεύονται στην Κίνα, Βραζιλία, Ιαπωνία καθώς και σε περιοχές γύρω από την Κασπία θάλασσα. Ο καρκίνος του οισοφάγου είναι συχνότερος στους άνδρες από ότι στις γυναίκες (3:1). Σύμφωνα με παλαιότερες εκτιμήσεις, τα ¾ του καρκίνου του οισοφάγου ήταν εκ πλακωδών κυττάρων, με νεότερες όμως εκτιμήσεις το ½ είναι αδenoκαρκινώματα. Η συνολική επίπτωση και η θνησιμότητα από καρκίνο του οισοφάγου έχουν αυξηθεί κατά 15% τις τελευταίες 3 δεκαετίες και η αύξηση αυτή οφείλεται κυρίως στα αδenoκαρκινώματα. Πολλά από τα δημοσιευμένα στοιχεία σχετικά με τους παράγοντες κινδύνου έχουν σχέση με το καρκίωμα εκ πλακωδών κυττάρων. Η μεγάλη αύξηση των περιστατικών με αδenoκαρκίωμα οισοφάγου οδήγησε τους ερευνητές στην υπόθεση ότι οι δύο τύποι καρκίνος του οισοφάγου μπορεί να έχουν μεν διαφορετικές αιτιολογίες, αλλά το κάπνισμα και η κατανάλωση αλκοόλ

παραμένουν οι πιο σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για τους δύο τύπους καρκίνος του οισοφάγου. Άλλοι παράγοντες που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο καρκίνος του οισοφάγου είναι, για το εκπλακωδών κυττάρων καρκίνωμα, η κοινωνικοοικονομική κατάσταση και για το αδenoκαρκίνωμα, η παχυσαρκία. Δύο επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η χρήση ασπιρίνης προστατεύει έναντι της εμφάνισης ΚΟ^{23,24}. Παρόμοια συσχέτιση βρέθηκε στον καρκίνο του παχέος εντέρου-ορθού και έχει αποδοθεί στην αναστολή της σύνθεσης της προσταγλανδίνης από μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα. Όσον αφορά στις διατροφικές επιπτώσεις, οι περισσότερες μελέτες έλαβαν χώρα σε περιόδους και τόπους όπου η πλειοψηφία των καρκίνος του οισοφάγου ήταν εκ πλακωδών κυττάρων, λίγες μόνο μελέτες εστιάζονται στο αδenoκαρκίνωμα. Έχει αποδειχθεί, πάντως, η προστατευτική δράση της υψηλής κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών. Οι βιταμίνες Α και C και η ριβοφλαβίνη θεωρούνται προστατευτικοί παράγοντες²⁵.

Η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, η διαφραγματοκήλη, η οισοφαγίτιδα και ο οισοφάγος του Barrett έχουν συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο για αδenoκαρκίνωμα του οισοφάγου. Επίσης, εικάζεται ότι φαρμακευτικοί παράγοντες που προκαλούν χάλαση του σφιγκτήρα του οισοφάγου, όπως αντιχολινεργικά, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και αναστολείς της αντλίας ασβεστίου, μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο για αδenoκαρκίνωμα, αλλά η υπόθεση αυτή δεν έχει υποστηριχθεί επαρκώς.

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΣΤΟΜΑΧΟΥ

Ο καρκίνος του στομάχου είναι ο 2^{ος} πιο συχνός καρκίνος παγκοσμίως, μετά

τον καρκίνο των πνευμόνων. Τη δεκαετία του 1930, ήταν η κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο στις Η.Π.Α. Η μεγάλη μείωση των περιστατικών του άπω (distal) γαστρικού καρκίνου στους περισσότερους πληθυσμούς τις τελευταίες 4-5 δεκαετίες και η απόδειξη ότι ο κίνδυνος για καρκίνος του στομάχου μειώνεται σε μεταναστεύοντας πληθυσμούς, από χώρες υψηλού σε χώρες χαμηλού κινδύνου, υποστηρίζουν ότι η έκθεση σε εξωγενείς παράγοντες είναι καθοριστικής σημασίας στην παθογένεση της νόσου. Αντιθέτως, τα ποσοστά του λιγότερο κοινού καρκινώματος της καρδιακής μοίρας του στομάχου αυξάνονται περίπου 4% ανά έτος, από το 1970. Ο καρκίνος του στομάχου είναι σχεδόν αποκλειστικά αδενοκαρκίνωμα. Επειδή ο βλεννογόνος του στομάχου φυσιολογικά παραμένει σε επαφή με μεγάλη ποικιλία καταναλωθέντων τροφών, ένας αριθμός διατροφικών παραγόντων ενοχοποιήθηκε, ως καθοριστικός για την ανάπτυξη καρκίνου του στομάχου. Αναλυτικές επιδημιολογικές μελέτες επανειλημμένα έχουν υποστηρίξει ότι η κατανάλωση φρέσκων φρούτων και λαχανικών μειώνει τον κίνδυνο γαστρικού καρκίνου. Οι μελέτες αυτές έχουν, επίσης, δείξει υψηλό κίνδυνο σχετιζόμενο με πρόσληψη αλμυρών και καπνιστών τροφών. Βασιζόμενοι στα ευρήματα αυτά, η μείωση των περιστατικών γαστρικού καρκίνου μπορεί να αποδοθεί, σε μεγάλο βαθμό, στη μειωμένη εξάρτηση του πληθυσμού σε συντηρημένα τρόφιμα, στην αφθονία φρέσκων φρούτων και λαχανικών και στην χρήση της ψύξης.

Αρκετές υποθέσεις έχουν προταθεί προκειμένου να εξηγηθεί ο ρόλος της διατροφής στην παθογένεση του γαστρικού καρκίνου. Οι περισσότερες από

αυτές επικεντρώνονται στον ενδογαστρικό σχηματισμό N-νιτροδών συμπλόκων, τα οποία μπορεί να αναστέλλονται από τη βιταμίνη C και άλλα αντιοξειδωτικά και να ενεργοποιούνται από τροφές πλούσιες σε άμυλο. Η βιταμίνη C και τα καροτενοειδή που απαντούν σε φρέσκα φρούτα και λαχανικά προστατεύουν έναντι του καρκίνου του στομάχου, μέσω των αντιοξειδωτικών τους ιδιοτήτων ή του ρόλου τους στη ρύθμιση της κυτταρικής διαφοροποίησης. Τρόφιμα με υψηλή περιεκτικότητα σε αλάτι μπορεί να συντελούν στην ανάπτυξη καρκίνου του στομάχου, μέσω της καταστροφής του γαστρικού βλεννογόνου και του ακολουθούμενου κυτταρικού πολλαπλασιασμού. Άλλοι παράγοντες κινδύνου για καρκίνος του στομάχου πιθανολογούνται η κοινωνικοοικονομική κατάσταση, η ομάδα αίματος A και το κάπνισμα.

Στοιχεία από οικολογικές συσχετίσεις και αναλυτικές επιδημιολογικές μελέτες υποστηρίζουν ότι το βακτήριο *Helicobacter pylori*³¹ είναι σημαντικός παράγοντας κινδύνου για γαστρικό καρκίνο. Παρ' όλα αυτά, η μόλυνση επικρατεί σε αρκετούς πληθυσμούς με μειωμένα όμως περιστατικά καρκίνου του στομάχου, γεγονός που δείχνει ότι το *Helicobacter pylori* αποτελεί μόνο ενδεικτικό παράγοντα.

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ-ΟΡΘΟΥ

Ο 4^{ος} συνηθέστερος καρκίνος μετά τον καρκίνο του μαστού, των πνευμόνων και του προστάτη και η 2^η πιο συχνή αιτία θανάτου μετά από τον καρκίνο του πνεύμονα. Η επίπτωση του καρκίνου του παχέος εντέρου είναι παρόμοια σε άνδρες και γυναίκες, ενώ ο καρκίνος του ορθού είναι πιο συχνός στους άνδρες. Τα ποσοστά εμφάνισης ποικίλουν παγκο-

σμίως, με τα υψηλότερα ποσοστά στη Β. Αμερική και τη Βόρεια Ευρώπη και τα χαμηλότερα στην Ασία και την Αφρική. Έχει παρατηρηθεί αύξηση των περιστατικών καρκίνου του παχέος εντέρου σε μετανάστες από περιοχές με χαμηλή σε περιοχές με υψηλή εκδήλωση. Στις ανεπτυγμένες χώρες τα περιστατικά εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου δεν φαίνεται να συσχετίζονται με συγκεκριμένους κοινωνικοοικονομικούς παράγοντες. Αντιθέτως τα περιστατικά αυξάνονται σε πολλές ανεπτυγμένες χώρες, ειδικά σε υψηλότερες κοινωνικοοικονομικές ομάδες και σε περιοχές με έντονη αστικοποίηση και δυτικού τρόπου ζωής.

Άτομα με οικογενειακό ιστορικό εμφανίζουν περίπου 2 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου, ενώ άτομα με οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση, έχουν σχεδόν 100% κίνδυνο να εμφανίσουν καρκίνο. Μια άλλη μορφή νεοπλασίας του παχέος εντέρου που εμφανίζει οικογενή χαρακτηριστήρα είναι ο κληρονομικός μη πολυποδιασικός καρκίνος του εντέρου, ο οποίος χαρακτηρίζεται από πρόωμη εκδήλωση και εμφάνιση άλλων καρκίνων στην οικογένεια. Εκτεταμένη ελκώδης κολίτιδα και νόσος του Crohn έχουν συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του παχέος εντέρου.

Σημαντική πρόοδος έχει γίνει την τελευταία δεκαετία ως προς την κατανόηση των μοριακών – γενετικών αλλαγών που σχετίζονται με τον καρκίνο του παχέος εντέρου. Δύο ταυτοποιημένα γονίδια, σχετιζόμενα με όγκους, το DCC (Deleted in Colon Carcinoma) και MMC (Mutated in Colon Carcinoma) συμμετέχουν σε πολλά στάδια του μετασχηματισμού από φυσιολογικό εντερικό βλεννογόνο σε μεταστατικό καρκίνωμα. Επίσης, με-

ταλλάξεις στα p-53, K-ras και APC (το γονίδιο της οικογενούς αδενωματώδους πολυποδίασης) εμπλέκονται στην ανάπτυξη του καρκίνου παχέος εντέρου.

Υπάρχουν ισχυρά στοιχεία ότι η σωματική δραστηριότητα προστατεύει έναντι της εμφάνισης καρκίνου παχέος εντέρου και ότι η παχυσαρκία είναι προδιαθεσικός παράγοντας για την ανάπτυξή του. Ένας μεγάλος αριθμός επιδημιολογικών μελετών εξετάζουν τη σχέση ανάμεσα στη διατροφή και την εμφάνιση καρκίνου παχέος εντέρου. Μεγάλη πρόσληψη κόκκινου κρέατος, ζωικού λίπους και πρωτεϊνών και χαμηλή πρόσληψη λαχανικών, φρούτων και διαιτητικών ινών αυξάνουν τον κίνδυνο αυτό. Άλλα δεδομένα υποστηρίζουν ότι μεγάλη πρόσληψη αλκοόλ και υπερκατανάλωση φαγητού γενικά αυξάνουν τον κίνδυνο, ενώ αντιοξειδωτικές ουσίες, φιλικό οξύ, ασβέστιο και βιταμίνη D μπορεί να έχουν προστατευτική δράση.

Δίαιτα πλούσια σε ζωικό λίπος μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για καρκίνος του παχέος εντέρου, προκαλώντας υπερέκκριση χολικών οξέων τα οποία, με την επίδραση της μικροβιακής χλωρίδας του εντέρου μετατρέπονται σε δευτερογενή χολικά οξέα και αυτά ενοχοποιούνται για τη νεοπλασματική εξέλιξη. Υψηλή πρόσληψη ινών μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνος του παχέος εντέρου, λόγω ότι οι φυτικές ίνες αυξάνουν τον όγκο των κοπράνων, δεσμεύουν τα χολικά άλατα, μειώνουν το pH του εντερικού αυλού, μειώνουν τον χρόνο παραμονής των κοπράνων στο έντερο και έτσι περιορίζεται η έκθεση του εντερικού βλεννογόνου σε πιθανά καρκινογόνα.

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

Ο καρκίνος του παγκρέατος κατατάσσ-

σεται στη 13^η θέση μεταξύ των καρκίνων στις Η.Π.Α. Λόγω πτωχής πρόγνωσης, αποτελεί τον 5^ο κατά σειρά θανατηφόρο καρκίνο.

Λίγα γνωρίζουμε για τους αιτιολογικούς παράγοντες του καρκίνου του παγκρέατος και το κάπνισμα αποτελεί τον μόνο καθιερωμένο καθοριστικό παράγοντα της νόσου.

Σύμφωνα με αναφορά της Διεθνούς Υπηρεσίας Έρευνας για τον Καρκίνο, τα συνολικά επιδημιολογικά στοιχεία δεν υποστηρίζουν αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ κατανάλωσης αλκοόλ και κινδύνου για καρκίνο παγκρέατος. Όσον αφορά στην κατανάλωση καφέ, ένα άρθρο της Διεθνούς Υπηρεσίας Έρευνας για τον καρκίνο το 1991, υποστήριζε ότι τα δεδομένα δεν αποκλείουν «μια μικρή σχέση μεταξύ υψηλών επιπέδων κατανάλωσης καφέ και εκδήλωσης καρκίνου του παγκρέατος». Τα αποτελέσματα αρκετών επιδημιολογικών μελετών από τότε δεν έχουν εντοπίσει συσχέτιση μεταξύ αλκοόλ ή καφεΐνης και της νόσου αυτής.

Ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη και χρόνιας παγκρεατίτιδας έχουν συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του παγκρέατος. Έχει αναφερθεί ότι η συσχέτιση με σακχαρώδη διαβήτη οφείλεται στην άμεση καταστροφή κυτταρικών νησίδων από τον ίδιο τον όγκο, αλλά η ερμηνεία αυτή δεν εξηγεί τη συχνή εμφάνιση διαβήτη αρκετά χρόνια ή και δεκαετίες πριν την εμφάνιση καρκίνου του παγκρέατος.

Λίγες δημοσιευμένες έρευνες για τον καρκίνο του παγκρέατος έχουν περιλάβει ολοκληρωμένες διατροφικές μελέτες. Αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ καρκίνου του παγκρέατος και κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών είναι τα πιο

σαφή επιδημιολογικά ευρήματα ως προς τις διατροφικές αιτίες του καρκίνου του παγκρέατος. Αντιθέτως, οι επιδημιολογικές μελέτες δεν υποστηρίζουν σαφώς τη συσχέτιση μεταξύ κορεσμένου λίπους, ολικού λίπους και κινδύνου της νόσου. Η κατανάλωση κόκκινου κρέατος σχετίζεται θετικά με κίνδυνο για καρκίνο του παγκρέατος, πιθανά μέσω της παραγωγής προϊόντων οξειδωτικής αποσύνθεσης, που σχηματίζονται όταν το κρέας θερμαίνεται σε υψηλές θερμοκρασίες.

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

Ο καρκίνος του πνεύμονος είναι ο πλέον συχνός καρκίνος αυτή τη στιγμή παγκοσμίως και αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου μεταξύ των καρκίνων στους αμερικανούς άνδρες από την αρχή της δεκαετίας του 1950. Στις Η.Π.Α, η αναλογία θανάτων ανδρών και γυναικών έχει μειωθεί σε 2:1 από 7:1 που ήταν το 1964, ενώ τα ποσοστά θανάτου από καρκίνο του πνεύμονος στις γυναίκες αυξάνονται γρηγορότερα από αυτά οποιασδήποτε άλλης μορφής καρκίνου. Τόσο η επίπτωση όσο και η θνησιμότητα ανά ηλικία και φύλο σε διαφορετικές χώρες εξηγούνται σχεδόν αποκλειστικά από αλλαγές στις εθνικές συνήθειες καπνίσματος.

Οι αιτίες του καρκίνου του πνεύμονος φάνηκαν από επιδημιολογικές μελέτες, οι οποίες πραγματοποιήθηκαν μετά το Β' παγκόσμιο πόλεμο.^{32,33,34,35} Το κάπνισμα είναι η κυριότερη αιτία καρκίνου του πνεύμονος και, στην πραγματικότητα, όλων των καρκίνων στον άνθρωπο. Για τον καρκίνο του πνεύμονος, ο κινδύνος είναι ανάλογος του αριθμού των τσιγάρων που καπνίζονται, καθώς και των χρόνων που έχουν μεσολαβήσει από την έναρξη του καπνίσματος. Μετά

τη διακοπή του καπνίσματος, ο σχετικός κίνδυνος μειώνεται περίπου 50% μετά από 5 χρόνια και 80% μετά από 10 χρόνια. Το μέγεθος του τσιγάρου και ο χρόνος που αυτό παραμένει στο στόμα είναι, επίσης, σημαντικά, ενώ τα τσιγάρα με φίλτρο, καθώς και αυτά με λιγότερη πίσσα και νικοτίνη είναι λιγότερο επιβλαβή. Από ιστολογική άποψη, το κάπνισμα προκαλεί κυρίως πλακώδη, μικροκυτταρικά και μεγαλοκυτταρικά και σε μικρότερο βαθμό αδενοκαρκινώματα.

Από το 1981, όταν αναφέρθηκε για πρώτη φορά η συσχέτιση μεταξύ παθητικού καπνίσματος και καρκίνος του πνεύμονος, πάνω από 30 επιδημιολογικές μελέτες εξέτασαν το θέμα αυτό. Οι περισσότερες έρευνες έγιναν σε μη καπνίστριες γυναίκες και η κυρίαρχη έκθεση που μελετήθηκε ήταν οι καπνιστικές συνήθειες του συζύγου. Συνολικά, από αυτές τις έρευνες προκύπτει, ότι υπάρχει συνήθως θετική, ανάλογη με την έκθεση συσχέτιση μεταξύ παθητικού καπνίσματος και καρκίνος του πνεύμονος. Η συσχέτιση αυτή είναι απίθανο να οφείλεται σε τυχαίους παράγοντες και δεν συγχέεται με κανέναν από τους καθιερωμένους παράγοντες κινδύνου για τον καρκίνος του πνεύμονος. Αρκετοί μελετητές κατέληξαν στο ότι το παθητικό κάπνισμα πρέπει να θεωρείται σαν διαπιστωμένη αιτία καρκίνος του πνεύμονος στον άνθρωπο, με σχετικό κίνδυνο περίπου ίσο με 1,3. Οικολογικές μελέτες έχουν δείξει επανειλημμένα μεγαλύτερη επίπτωση και αυξημένη θνησιμότητα από καρκίνος του πνεύμονος σε αστικές περιοχές με μεγαλύτερη ατμοσφαιρική ρύπανση απ' ό,τι σε αγροτικές περιοχές. Αναλυτικά επιδημιολογικά δεδομένα, κυρίως σε μη καπνιστές, είναι περιορισμένα, εξαιτίας

της δυσκολίας εξακρίβωσης της μακροχρόνιας έκθεσης σε ατμοσφαιρική ρύπανση. Αρκετές μελέτες έδειξαν, είτε καθόλου συσχέτιση, είτε μικρές θετικές συσχετίσεις, που συχνά περιορίζονται σε άτομα που ταυτόχρονα εκτίθενται και σε άλλους παράγοντες κινδύνου, όπως το κάπνισμα. Το θέμα παραμένει άλυτο, αλλά είναι λογικό να υποτεθεί ότι μακροχρόνια έκθεση σε υψηλά επίπεδα ατμοσφαιρικής ρύπανσης θα αύξανε ελαφρά τον κίνδυνο για καρκίνος του πνεύμονος.

Το ραδόνιο αποσυντίθεται σε βραχύβια προϊόντα, μερικά από τα οποία εκπέμπουν ιονίζοντα σωματίδια(α). Επιδημιολογικά δεδομένα από μελέτες σε εργάτες ορυχείων υποστηρίζουν ότι υψηλές συγκεντρώσεις ραδονίου και των προϊόντων αποσύνθεσής του σχετίζονται αιτιολογικά με καρκίνος του πνεύμονος. Οι συγκεντρώσεις ραδονίου σε κατοικίες εμφανίζονται σημαντικά χαμηλότερες από αυτές που μετρούνται σε ορυχεία ουρανίου. Αφού δεν έχει προσδιορισθεί όριο δράσης για την ιονίζουσα ακτινοβολία, έχει υποτεθεί ότι έκθεση σε ραδόνιο σε εσωτερικούς χώρους επίσης προκαλεί καρκίνος του πνεύμονος, αν και δεδομένα από επιδημιολογικές μελέτες της έκθεσης σε κατοικίες δεν έχουν καταλήξει μέχρι σήμερα σε συμπεράσματα. Μερικά στοιχεία υποστηρίζουν ότι το εντός της οικίας ραδόνιο αλληλεπιδρά με το κάπνισμα, υποθέτοντας ότι οι καπνιστές μπορεί να είναι ιδιαίτερα δεκτικοί σε καρκίνος του πνεύμονος που πιθανόν προκαλείται από ραδόνιο. Η Υπηρεσία Περιβαλλοντικής Προστασίας των Η.Π.Α εκτιμά ότι περίπου 14.000 θάνατοι από καρκίνος του πνεύμονος, κυρίως σε καπνιστές, προκαλούνται ετησίως από ραδόνιο, καθι-

στώντας έτσι το ραδόνιο τη 2^η σημαντικότερη αιτία πρόκλησης καρκίνος του πνεύμονος.

Υπάρχουν ορισμένα εμπειρικά στοιχεία ότι γενετικά χαρακτηριστικά τροποποιούν τον κίνδυνο ενός ατόμου για καρκίνος του πνεύμονος προκαλούμενο από κάπνισμα ή λόγω επαγγέλματος. Οικογενειακές μελέτες έχουν δείξει σταθερά την ύπαρξη αυξημένου κινδύνου για καρκίνος του πνεύμονος σε μη καπνιστές με οικογενειακό ιστορικό καρκίνος του πνεύμονος, σε σχέση με μη καπνιστές χωρίς οικογενειακό ιστορικό. Μηχανισμοί που υποστηρίζουν αυτή την οικογενειακή συσχέτιση ερευνώνται και πιθανολογούν ότι η γενετικά καθορισμένη ικανότητα μεταβολισμού καρκινογόνων μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο στην τροποποίηση του κινδύνου για καρκίνος του πνεύμονος. Ασθενείς με καρκίνος του πνεύμονος έχουν παρουσιάσει αυξημένη ικανότητα ενεργοποίησης της αρυλο-υδροκαρβονικής υδροξυλάσης. Αυτό το ένζυμο, η συγκέντρωση του οποίου υπόκειται σε γενετικό έλεγχο, ενεργοποιεί πολυκυκλικούς αρωματικούς υδρογονάνθρακες και αρυλαμίνες που εντοπίζονται στον καπνό του τσιγάρου, μετατρέποντάς τους σε πιθανά καρκινογόνα.

Η διατροφή μπορεί να επηρεάσει τον κίνδυνο για καρκίνος του πνεύμονος. Πολυάριθμες μελέτες έχουν δείξει ότι, μεταξύ καπνιστών, αυτοί που καταναλώνουν περισσότερα φρούτα και λαχανικά έχουν μικρότερο κίνδυνο για καρκίνος του πνεύμονος, αν και δεν υπάρχει κοινή ομολογία σχετικά με συγκεκριμένα θρεπτικά συστατικά των τροφών αυτών που να ευθύνονται για την προστατευτική δράση. Φυσιολογικές μελέτες και αποτελέσματα από έρευνες σε ζώα

έχουν οδηγήσει στη βιταμίνη Α (ρετινόλη) σαν πιθανό υποψήφιο, αλλά δεν υπάρχουν επιδημιολογικές αποδείξεις που να προτείνουν κάποιο συγκεκριμένο ρόλο για τη ρετινόλη στις αιτίες καρκίνος του πνεύμονος. Η ευεργετική δράση των φρούτων και των λαχανικών μπορεί να αποδοθεί στην υψηλή συγκέντρωση καροτενοειδών, τα οποία δεσμεύουν μονήρεις ρίζες οξυγόνου και ελεύθερα ραδιενεργά σωματίδια, τα οποία σε αντίθετη περίπτωση μπορεί να προκαλέσουν επιβλαβείς βιοχημικές αντιδράσεις, περιλαμβανομένης της λιπιδικής υπεροξειδωσης. Παρ' όλα αυτά, σε μια μελέτη σε μακροχρόνιους καπνιστές στη Φινλανδία, ο κίνδυνος για καρκίνος του πνεύμονος δεν βρέθηκε χαμηλότερος σε όσους χορηγήθηκαν μεγάλες δόσεις συμπληρώματος β-καροτενίου. Είναι πιθανό άλλα συστατικά των φρούτων και λαχανικών, όπως τα καροτενοειδή που δεν σχετίζονται με τη βιταμίνη Α ή σύμπλοκα ινδόλης να αποτελούν προστατευτικούς παράγοντες.

Κατά τον 20 αιώνα παρατηρήθηκε έξαρση του καρκίνου του πνεύμονα η οποία κορυφώθηκε στο τέλος του αιώνα και έκτοτε παρουσιάζεται μείωση που συνεχίζεται μέχρι σήμερα. Παρ' όλα αυτά συνεχίζει να είναι ο πλέον συχνότερος καρκίνος παγκοσμίως και η πρώτη αιτία θανάτου από καρκίνο.

Σε πολλές επιδημιολογικές μελέτες που έγιναν τα τελευταία 40 χρόνια, το κάπνισμα αναγνωρίστηκε σαν τη βασική αιτία πρόκλησης του καρκίνου του πνεύμονα, αλλά και άλλοι παράγοντες σχετιζόμενοι με το εργασιακό περιβάλλον ως και άλλοι περιβαλλοντικοί παράγοντες.

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Ο καρκίνος του μαστού είναι ο πρώτος

σε συχνότητα καρκίνος στις γυναίκες και η δεύτερη αιτία θανάτου, μετά από αυτόν των πνευμόνων. Υπάρχει σαφής γεωγραφική κατανομή, με τα υψηλότερα ποσοστά να αναφέρονται στις βιομηχανοποιημένες χώρες της Βόρειας Αμερικής και Βόρειας Ευρώπης και τα χαμηλότερα στην Άπω Ανατολή. Ενώ τα ποσοστά εμφάνισης αυξάνονται σε ολόκληρο τον κόσμο, τα ποσοστά θνησιμότητας αυξάνονται με πιο αργό ρυθμό ή έχουν παραμείνει σχετικά σταθερά τις τρεις τελευταίες δεκαετίες. Σε αυτό έχει συμβάλει τόσο η πρόωμη διάγνωση με τη μαστογραφία όσο και η πρόοδος στη θεραπευτική αγωγή.

Πρόωμη εμμηναρχή, καθυστερημένη εμμηνόπαυση και άτοκες σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για καρκίνος του μαστού. Αν η 1^η ολοκληρωμένη εγκυμοσύνη πραγματοποιηθεί σε νεαρή ηλικία υπάρχει αντίστροφη συσχέτιση με τον κίνδυνο για καρκίνος του μαστού. Γυναίκες άνω των 35 ετών στην 1^η τους ολοκληρωμένη εγκυμοσύνη εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο για καρκίνος του μαστού. Πλέον, είναι γενικά αποδεκτό ότι η εγκυμοσύνη έχει διπλή δράση στον κίνδυνο για καρκίνος του μαστού:

- μια βραχυπρόθεσμη παροδική αύξηση του κινδύνου, που ακολουθεί μια ολοκληρωμένη εγκυμοσύνη και
- μια μακροπρόθεσμη μείωση του κινδύνου αυτού.

Ο θηλασμός για μακρές περιόδους μειώνει τον κίνδυνο για καρκίνος του μαστού, αλλά η προστασία περιορίζεται μόνο σε προ-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Φυσική δραστηριότητα, ειδικά σε νεαρή ηλικία, μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο για καρκίνος του μαστού.

Οι περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες καταλήγουν σε αναπόδεικτη αύ-

ξηση του κινδύνου για καρκίνος του μαστού στη χρήση αντισυλληπτικών χαπιών, αν και αυξημένοι κίνδυνοι έχουν αναφερθεί κυρίως σε μακροχρόνια χρήση και σε συγκεκριμένες υπο-ομάδες γυναικών, περιλαμβανομένων των προεμμηνοπαυσιακών, των άτοκων και αυτών που τα χρησιμοποιούν πριν την 1^η ολοκληρωμένη εγκυμοσύνη. Θεραπεία υποκατάστασης οιστρογόνων οδηγεί σε μικρή αύξηση κινδύνου για καρκίνος του μαστού στις προ-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ειδικά μετά από εκτεταμένη χρήση. Η ινοκυστική νόσος του μαστού αποτελεί καθιερωμένο παράγοντα κινδύνου για καρκίνος του μαστού, ειδικά όταν συνοδεύεται από κυτταρικό πολλαπλασιασμό και ατυπία.

Ορισμένα δομικά χαρακτηριστικά του μαστού, τα οποία ανακαλύπτονται με τη μαστογραφία, αποτελούν ισχυρούς δείκτες κινδύνου για καρκίνος του μαστού (πρότυπα μαστογραφίας του Wolfe). Δεν έχει βρεθεί συσχέτιση μεταξύ μεγέθους του μαστού και καρκίνος του μαστού, αν και η μάζα των μαστικών αδένων σχετίζεται θετικά με υψηλό κίνδυνο.

Ο ρόλος της διατροφής στην αιτιολογία του καρκίνος του μαστού δεν είναι σαφής. Τα συγκεντρωτικά δεδομένα υποστηρίζουν μικρή, αν όχι ανύπαρκτη, συσχέτιση μεταξύ του ολικού διατροφικού λίπους κατά την ενήλικη ζωή και του κινδύνου για καρκίνος του μαστού, ενώ πρόσληψη βιταμίνης Α και η υψηλή πρόσληψη φρούτων και λαχανικών μειώνουν τον κίνδυνο. Μελέτες που έγιναν σε Μεσογειακές χώρες, όπου το ελαιόλαδο καταναλώνεται σε μεγάλες ποσότητες, υπογραμμίζουν την προστατευτική του δράση. Συσχέτιση μεταξύ κατανάλωσης αλκοόλ και κινδύνου για καρκίνος του μαστού αναφέρεται συχνά,

με τα επίπεδα της κατανάλωσης που απαιτούνται για να αυξηθεί ο κίνδυνος να κυμαίνονται από λίγα μόνο ποτά την εβδομάδα έως τουλάχιστον 3 ποτά την ημέρα. Παρ' όλα αυτά, η συσχέτιση είναι σχετικά ασθενής, και δεν έχει βρεθεί εύλογη εξήγηση.

Τα επιδημιολογικά στοιχεία για θετική συσχέτιση μεταξύ ύψους του ενήλικα και καρκίνος του μαστού είναι ισχυρά, τόσο από διεθνείς συσχετίσεις, όσο και από αναλυτικές επιδημιολογικές μελέτες. Το ύψος του ενήλικα αντιπροσωπεύει την ενεργειακή πρόσληψη κατά τη διάρκεια των πρώιμων σταδίων της ζωής. Η παχυσαρκία συνδέεται αντίστροφα με τον κίνδυνο για καρκίνος του μαστού στις προ-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Αντιθέτως, στις μετα-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες η παχυσαρκία αυξάνει τον κίνδυνο, πιθανά μέσω της θετικής της συσχέτισης με τα ολικά οιστρογόνα και της αντίστροφης συσχέτισης με τη σφαιρίνη που προσδέεται στις ορμόνες του φύλου.

Επιδημιολογικές μελέτες σταθερά τονίζουν ότι το οικογενειακό ιστορικό αποτελεί ισχυρό και ανεξάρτητο παράγοντα που συμβάλλει στον κίνδυνο για καρκίνος του μαστού. Γυναίκες των οποίων οι αδελφές ή οι μητέρες είχαν καρκίνος του μαστού εμφανίζουν διπλάσιο κίνδυνο για καρκίνος του μαστού, σε σχέση με γυναίκες, οι οικογένειες των οποίων δεν εμφανίζουν ιστορικό καρκίνος του μαστού. Υποστηρίζεται ότι περίπου 5% όλων των καρκίνος του μαστού μπορεί να αποδοθεί σε κληρονομικότητα γονιδίων που έχουν υψηλό κίνδυνο. Στην πληρέστερη κατανόηση της αιτιοπαθογένειας της νόσου συνέβαλλε η αποκάλυψη του γονιδίου

BRCA1 στο χρωμόσωμα 17q. Ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνος του μαστού στις γυναίκες που φέρουν την κληρονομική προδιάθεση είναι περίπου 85%.

Μετάλλαξη στο κατασταλτικό ογκογονίδιο p53 παίζει σημαντικό στη συνύπαρξη καρκίνος του μαστού με άλλους καρκίνους, όπως η λευχαιμία, το σάρκωμα μαλακών ιστών, το οστεοσάρκωμα και οι όγκοι εγκεφάλου (σύνδρομο Li-Fraumeni).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ries LAG, Kosary CL, Hankey BF, et al. SEER Cancer statistics Review, 1973-1996. Bethesda, MD: National Cancer Institute 1999
2. Centers for Disease Control and Prevention. The National Programme of Cancer Registries: At-A-Glance, 1998. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 1998
3. Landis SH, Marrey T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics. CA Cancer J Clin. 1999; 49 (1): 8-31
4. Swan J, Wingo P, Clive R, et al. Cancer surveillance in the US.: can we have a national system? Cancer 1998;83:1282-1291
5. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, et al, editors. Cancer incidence in five continents, Vol. VII. Lyon, France: IARC scientific Publication 1997;143:1028-1029
6. World Health Organization. World Health Statistics Annual, 1996. Geneva: World Health Organization; 1998
7. Waterhouse J, Muir C, Correa P, Powell J, editors. Cancer incidence in five continents, Vol. III. Lyon, France: IARC Scientific Publications No. 15; 1976
8. Thomas DB, Kargas MR. Migrant studies. In: Cancer epidemiology and prevention, 2nd ed. Schotterfeld D, Fraumeni JF. New York: Oxford university press; 1996
9. Willet W. The Search for the causes of breast and colon cancer. Nature 1989; 338: 389-393
10. Hennekens C, Buring J. Epidemiology. In:

- Medicine. Boston: Little, Brown and Company; 1987
11. Monson RR. Occupation. Cancer epidemiology and prevention, 2nd ed. Schottenfeld D. New York: Oxford University Press; 1296. p. 373-405
 12. Kelsey JL, Thompson WD, Evans AS. Methods in observational epidemiology. New York: Oxford University Press; 1986
 13. Qian GS, Ross RK, Yu MC, et al. A follow-up study of urinary markers of aflatoxin exposure and liver cancer risk in Shanghai. *Cancer Epidemiology Biomarkers Prev* 1994;3:-10
 14. Prkle JL, Flegal KM, Bernert JT, et al. Exposure of the US population to environmental tobacco smoke. *JAMA* 1996;275: 1233-1240
 15. Chan JM, Meir, Stampfer, et al. Plasma insulin-like growth factor-1 and prostate cancer risk: a prospective study. *Science* 1998; 279:563-566
 16. US Surgeon General's Advisory Committee on smoking and health. US Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service. Washington, DC: US GPO; 1964
 17. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks of chemicals to humans. Lyon, France: IARC; 1982;4:7-10
 18. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pissoni P. Global Cancer Statistics, 2002. *CA Cancer J clin* 2005; 55: 74-108
 19. Φιλόπουλος Ε. Ογκολογική ενημέρωση, Απρίλιος-Ιούνιος. 2005, σελ. 72-74
 20. Boyle P, Ferlay J. cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Annals of Oncology* 2005;16(3): 481-488
 21. Parkin DM, Ferlay J, Pissani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer* 2001;94: 153
 22. Parkin DM, Pissani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985. *int J Cancer* 1993; 54:594
 23. Thun MJ, Namboodiri MM, Calle EE, Flanders WD, Health CW, Jr. Aspirin use and risk of fatal cancer. *Cancer Res* 1993; 53: 1322
 24. Funkhouser E, Sharp GB. Aspirin user and reduced risk of esophageal carcinoma. *Cancer* 1995;79
 25. Decarli A, Liati P, Negri E, Franceshi S, La Vecchia C. Vitamin A and other dietary factors in the etiology of esophageal cancer. *Nutr Cancer* 1987; 10: 29
 26. Jensen OM, Parkin DM, MacLennan R, et al. Cancer registration: principles and methods. Lyon, France: IARC Scientific Publications; 1991
 27. Doll R, Muir CS, Fraumeni JF. Introduction. In: Trends in cancer incidence and mortality, Vol. 19/20. Sidebottom E, editor. Plainview: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 1994. p. 1-4
 28. Ferlay J, Black R, Whelan SL, Parkin DM. CIVII: Cancer incidence in five continents, Vol. VII. Lyon, France: IARC Cancer Base No.2.; 199706.
 29. World Health Organization. World Health Statistics Annual, 1996. Geneva: World Health Organization;1998
 30. Thun MJ, Calle EE, Rodriguez C, Wingo PA. Epidemiological research at the American Cancer Society. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9:861
 31. Forman D, Newell DG, Fullerton F, et al. Association between infection with Helicobacter pylori and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation. *BMJ* 1991;302:1302
 32. Doll R, Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung. *BMJ* 1950;2:739
 33. Wynder EL, Graham EA. Tobacco smoking is a possible etiologic factor in bronchiogenic carcinoma. A study of six hundred eighty-four proved cases. *JAMA* 1950;143: 329
 34. Stellman S, Garfinkel L. Lung cancer risk and cigarette tar yield. *Prev Med* 1989;18: 518
 35. Doll R, Peto R. Mortality in relation to smoking: 20 years' observations on male British doctors. *BMJ* 1976;2:1525
 36. Trichopoulos D, Petridou E, Lipworth L, Adami H: Epidemiology of Cancer. In De Vita VT, Helman S, Rosenberg S (eds),

Cancer: Principles and Practice of Oncology. Philadelphia, Lippincott Raven, 1997
p.p 231-257

37. Trichopoulos D, Petridou E. Epidemiology studies and cancer etiology in humans. *Exerc Nutr Health* 1994; 3: 206
38. Trichopoulos D, Li F, Hunter D. What causes cancer? *Sci Am* 1996;275:80