

Ανασκόπηση

Εμμηνόπαυση και γυναικολογικός καρκίνος

Αθ. Παπαδόπουλος,
Τρ. Τσαλίκη,
Α. Σόρτσης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η σχέση της εμμηνόπαυσης και του γυναικολογικού καρκίνου δεν έχει διευκρινισθεί πλήρως.

Στην παρούσα ανασκόπηση παρουσιάζονται βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με την επιδημιολογία και τους μηχανισμούς επίδρασης της εμμηνόπαυσης στον κίνδυνο εμφάνισης διαφόρων μορφών καρκίνου, όπως ο καρκίνος του μαστού, του ενδομητρίου, των ωθηκών και του αιδοίου. Τέλος, αναφέρονται οι σύγχρονες απόψεις σχετικά με την επίπτωση παραγόντων κινδύνου, όπως η παχυσαρκία και η ορμονική θεραπεία υποκατάστασης, στην επιδημιολογία του γυναικολογικού καρκίνου, που συχνά συνυπάρχουν κατά την εμμηνόπαυση.

Όροι ευρετηρίου: εμμηνόπαυση, γυναικολογικός καρκίνος, παχυσαρκία.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η εμμηνόπαυση χαρακτηρίζεται από πλήθος ορμονικών μεταβολών, που συχνά επιπλέκονται από παράγοντες όπως η παχυσαρκία και η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης. Αυτές οι μεταβολές σε ποικίλο βαθμό επηρεάζουν τον κίνδυνο ανάπτυξης των διαφόρων μορφών του γυναικολογικού καρκίνου. Στην παρούσα ανασκόπηση παρουσιάζονται οι πρόσφατες απόψεις σχετικά με την επιδημιολογία του καρκίνου μαστού, ενδομητρίου, ωθηκών και αιδοίου στην εμμηνόπαυση.

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Μετά από πολλαπλές επιδημιολογικές παρατηρήσεις έχει διευκρινισθεί ότι η σχέση οιστρογόνων-προγεστερόνης είναι μία από τις κυριότερες αιτίες εμφάνισης καρκίνου του μαστού^{1,2}. Σχετικά με την επίδραση της ηλικίας στον κίνδυνο καρκίνου του μαστού έχει παρατηρηθεί ελάττωση της επίπτωσης κατά τη μετεμμηνοπαυσιακή περίοδο σε σχέση με την προεμμηνοπαυσιακή περίοδο. Στη μετεμμηνοπαυσιακή περίοδο, ο αυξανόμενος κίνδυνος μειώνεται με την απότομη πτώση των επιπέδων οιστραδιόλης και προγεστερόνης στη μετεμμηνοπαυσιακή γυναίκα^{1,2}. Επίσης, η παχυσαρκία σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού, ενώ στην προεμμηνοπαυσιακή φάση καταδεικνύεται ελάχιστη μείωση αυτού του κινδύνου. Η πτώση των τιμών της προγεστερόνης και η αυξημένη συχνότητα ανωοθυλακιορρηξίας, που παρατηρούνται στις

Α' Μαιευτική και Γυναικολογική
Κλινική ΑΠΘ, Γενικό Νοσοκομείο
«Παπαγεωργίου», Θεσσαλονίκη

Αλληλογραφία:
Παπαδόπουλος Αθανάσιος
Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου»
Περιφερειακή Οδός, Ν. Ευκαρπία
54603, Θεσσαλονίκη
Τηλ.: 2310 420314
E-mail: athapap@vodafone.net.gr
Κατατέθηκε: 01/04/07
Εγκρίθηκε: 28/09/07

Πίνακας 1. Ερωτηματολόγιο του εθνικού ινστιτούτου των Η.Π.Α. βασισμένο στο μοντέλο του Gail, που εκτιμά τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε γυναίκες κατά τη μετεμμηνοπαυσιακή ηλικία

Υπολογισμός κινδύνου

1. Υπάρχει ιστορικό καρκίνου μαστού ή μη διηθητικού καρκίνου των εκφορητικών πόρων(DCIS) ή των αδενικών λοβίων (LCIS);

Ναι **Όχι**

2. Ποια είναι η ηλικία της γυναίκας;

35-85 έτη ηλικίας

(το ερωτηματολόγιο υπολογίζει τον κίνδυνο μόνο σε γυναίκες ηλικίας ίσης ή μεγαλύτερης των 35 ετών)

3. Ποια ήταν η ηλικία εμμηνόρροιας της γυναίκας;

Άγνωστη **7-11** **12-13** **≥ 14**

4. Ποια ήταν η ηλικία της γυναίκας κατά τη γέννηση του πρώτου παιδιού της;

Άγνωστη **Άτοκος** **< 20 ετών** **20-24 ετών** **25-29 ετών** **≥ 30 ετών**

5. Πόσοι από του συγγενείς α΄ βαθμού της γυναίκας, μητέρα, αδελφές, θυγατέρες, είχαν καρκίνο μαστού;

Άγνωστο **0** **1** **>1**

6. Έχει υποβληθεί η γυναίκα σε βιοψία μαστού;

Άγνωστο **Ναι** **Όχι**

6α. Πόσες βιοψίες μαστού έχουν διενεργηθεί (θετικές ή αρνητικές);

1 **>1**

6β. Υπάρχει έστω μία βιοψία με ευρήματα άτυπης υπερπλασίας;

Άγνωστο **Ναι** **Όχι**

7. Ποια είναι η εθνικότητα/φυλή της γυναίκας;

Κανάσια **Αφρικανική** **Ασιατική** **Ερυθρόδερμη (Ιθαγενείς Αμερικής)**

γυναίκες με προεμμηνοπαυσιακή παχυσαρκία, έχουν ως αποτέλεσμα τη μείωση της έκθεσης του μαστού σε οιστραδιόλη και προγεστερόνη, που ενοχοποιούνται για τη δημιουργία κακοήθους νόσου στο μαστό. Μετά την εμμηνόπαυση παρατηρείται αύξηση του κινδύνου στις γηραιότερες γυναίκες, λόγω των αυξημένων επιπέδων οιστραδιόλης που εμφανίζονται στη μετεμμηνοπαυσιακή παχυσαρκία^{1,2}.

Σχετικά με την πρόληψη του καρκίνου του μαστού στην εμμηνόπαυση, είναι γενικά αποδεκτό ότι η ετήσια μαστογραφία ελαττώνει τη θνητότητα από καρκίνο του μαστού κατά 30% περίπου στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες 50-69 ετών³. Επίσης, όλες οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες πρέπει να υποβάλλονται σε ετήσιο κλινικό έλεγχο του μαστού. Αρκετές μελέτες έχουν καταδείξει ότι ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού κυμαίνεται στο 1,3 σε γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, ενώ ο κίνδυνος

αυξάνεται με την πρόοδο της ηλικίας και την χρονική διάρκεια λήψης της φαρμακευτικής αγωγής (σχετικός κίνδυνος 1,45 σε αγωγή πλέον των 5 ετών)^{1,2,4,5,6}. Σε επιδημιολογικές μελέτες έχει παρατηρηθεί ότι οι παχύσαρκες εμμηνόπαυσιακές γυναίκες διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης του καρκίνου του μαστού, έστω και αν δεν λαμβάνουν αγωγή υποκατάστασης^{7,8}. Το εθνικό ινστιτούτο καρκίνου των Η.Π.Α. έχει αναπτύξει ερωτηματολόγιο που βασίζεται στο μοντέλο του Gail που εκτιμά την πιθανότητα διάγνωσης καρκίνου του μαστού σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες μέσα στα επόμενα 5 έτη (πίνακας 1)^{9,10}. Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι οι γυναίκες που συγκέντρωσαν βαθμολογικό αποτέλεσμα ίσο ή μεγαλύτερο με 1,67 παρουσιάζουν ένδειξη προφυλακτικής αγωγής με ταμοξιφένη^{11,12}. Πάντως, τα δυνητικά μειονεκτήματα, όπως αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του ενδομητρίου και η επιδείνωση της συμπτωματολογίας της εμμηνόπαυσης θα πρέπει να

εκτιμηθούν συγκριτικά με το θεραπευτικό όφελος μίας τέτοιας αγωγής^{13,14}.

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ

Η επίπτωση της ηλικίας σε σχέση με τον καρκίνο του ενδομητρίου αυξάνει τον κίνδυνο με πολύ αργότερο ρυθμό στη μετεμμηνοπαυσιακή απ' ό,τι στην προεμμηνοπαυσιακή περίοδο. Στη μετεμμηνοπαυσιακή περίοδο ο αυξανόμενος κίνδυνος μειώνεται γρήγορα με την απότομη πτώση των οιστρογόνων της ωοθήκης. Στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες τα επίπεδα της οιστραδιόλης εμφανίζονται σε μικρότερο ποσοστό (10% έως 20%), σε αντίθεση με τα αυξημένα επίπεδα επιθηλιακής οιστραδιόλης που ανευρίσκονται στην προεμμηνοπαυσιακή περίοδο¹⁵. Η μεγάλη ελάττωση των οιστρογόνων έχουν ως αποτέλεσμα την ελαττωμένη έκθεση του ενδομητρίου στα οιστρογόνα. Αυτές οι ορμονικές μεταβολές είναι περισσότερο έντονες στις αδύνατες γυναίκες, όπου τα επίπεδα της οιστραδιόλης του ορού είναι ιδιαίτερα χαμηλά, ενώ αντίθετα τα επίπεδα της δεσμευτικής σφαιρίνης του φύλου (SHBG) ανευρίσκονται σε αυξημένες τιμές. Η απότομη αύξηση του καρκίνου του ενδομητρίου στην πρόοδο της προεμμηνοπαυσιακής ηλικίας παρατηρείται σε όλες τις χώρες, ακόμα και σε εκείνες με χαμηλά ποσοστά παχυσαρκίας στο γυναικείο πληθυσμό. Επομένως, η εμφάνιση των υψηλών ποσοστών της προγεστερόνης κατά την ωχρινική φάση δεν είναι επαρκής για να μειώσει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του ενδομητρίου συναγωνίζοντας τη δράση των οιστρογόνων^{15,16}. Η παχυσαρκία ως προδιαθεσικός παράγοντας αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του ενδομητρίου σε γυναίκες όλων των ηλικιών. Η ανοσοθλακιορρηξία σε σχέση με την παχυσαρκία στην προεμμηνοπαυσιακή ηλικία έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση της οιστρογονικής δράσης στο ενδομήτριο κατά την ωοθυλακική φάση, οι οποίες και αποτελούν τις κύριες αιτίες για ταχεία και μέγιστη διέγερση του ενδομητρίου. Στις μετεμμηνοπαυσιακές παχύσαρκες γυναίκες παρατηρείται μεγάλη αύξηση των οιστρογόνων του ορού, λόγω της περιφερικής αύξησης της μετατροπής των επινεφριδικών ανδρογόνων σε οιστρογόνα. Αντιθέτως, παρατηρείται μείωση στη συγκέντρωση των επιπέδων της δεσμευτικής σφαιρίνης του φύλου (SHBG), με αποτέλεσμα τη σημαντική αύξηση των επιπέδων των ελεύθερων οιστρογόνων. Τα επίπεδα των τιμών των οιστρογόνων αυξάνονται με την αύξηση του βάρους στην εμμηνόπαυση, αποδεικνύοντας έτσι το λόγο της ελάττωσης των ανευρισκόμενων τιμών της δεσμευτικής σφαιρίνης του φύλου (SHBG). Συμπερασματικά, η αύξηση του βάρους στις εμμηνόπαυσιακές γυναίκες μεγιστοποιεί τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του ενδομητρίου^{15,16}.

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΩΟΘΗΚΩΝ

Η καμπύλη συσχέτισης ηλικίας-επίπτωσης στον καρκίνο των ωοθηκών αυξάνεται με βραδύτερο ρυθμό στην εμμηνόπαυση συγκριτικά με την προεμμηνοπαυσιακή περίοδο. Στην εμμηνόπαυση ο κίνδυνος πρόκλησης καρκίνου των ωοθηκών ελαττώνεται, λόγω της δραματικής ελάττωσης της ωοθηκικής έκκρισης της οιστραδιόλης (προορμική φάση) και της διακοπής της κατά ώσεις απελευθέρωσης των γοναδοτροπινών¹⁷. Σε σειρά αποτελεσμάτων επιδημιολογικών μελετών, ο ρόλος της παχυσαρκίας ως προδιαθεσικός παράγοντας για την εμφάνιση καρκίνου των ωοθηκών παραμένει αντιφατικός. Τα επίπεδα των οιστρογόνων του ορού στις παχύσαρκες γυναίκες κατά την εμμηνόπαυση είναι χαμηλότερα εκείνων των ενδοωοθηκικών οιστρογόνων που παρατηρούνται στην προεμμηνοπαυσιακή ηλικία. Σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες η παχυσαρκία συμβάλλει στην αύξηση της συχνότητας ανοσοθλακιορρηξίας, με αποτέλεσμα την αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου των ωοθηκών. Απαιτούνται περαιτέρω επιδημιολογικές μελέτες για τον καθορισμό του μεγέθους του δείκτη μάζας σώματος, που θα θεωρείται παράγοντας κινδύνου εμφάνισης καρκίνου ωοθηκών στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΑΙΔΟΙΟΥ

Ο καρκίνος του αιδοίου αποτελεί το 5% του συνόλου των διηθητικών νεοπλασμάτων του αναπαραγωγικού συστήματος της γυναίκας και η πλειονότητα των περιπτώσεων αφορά σε γυναίκες ηλικίας άνω των 65 ετών¹⁸. Ενώ στη γυναίκα αναπαραγωγικής ηλικίας η πλειονότητα των περιπτώσεων με συμπτωματολογία έξω γεννητικών οργάνων οφείλεται σε λοιμώξεις, στην εμμηνόπαυση η συμπτωματολογία αποδίδεται συνήθως σε ατροφικές αλλοιώσεις λόγω ελάττωσης των οιστρογόνων¹⁹. Η ανάπτυξη οποιασδήποτε χωροκατακτητικής βλάβης του αιδοίου πρέπει να εγείρει την υποψία καλοήθους ή κακοήθους όγκου. Βλάβες όπως εκπλαστήσεις, έλκη και περιοχές σκλήρυνσης ή μεταβολής της φυσιολογικής χροιάς πρέπει να τυγχάνουν βιοψίας και ιστολογικής εκτίμησης, με σκοπό τη διαφορική διάγνωση διαφόρων φλεγμονωδών βλαβών του αιδοίου όπως: σκληρυντικός λειχήνας ή μικτές μη νεοπλασματικές δυστροφίες από την ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία και το καρκίνωμα από πλακώδη κύτταρα²⁰.

ΟΡΜΟΝΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ

Έχει τονισθεί ιδιαίτερα η σημασία της αυστηρής εφαρμογής των αρχών και πρωτοκόλλων της ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης στην πρόληψη του γυναικολογικού καρκίνου στις μετεμμηνοπαυσιακές

γυναίκες, με έμφαση στην τήρηση των απόλυτων και σχετικών αντενδείξεων όπως^{21,22}:

Απόλυτες αντενδείξεις: Κολπική αιμορραγία αγνώστου αιτιολογίας, ιστορικό καρκίνου του μαστού, ενεργός ηπατική νόσος, ιστορικό καρκίνου του ενδομητρίου (στάδιο ≥ 2 ή στάδιο 1 με θετικούς λεμφαδένες και εν τω βάθει διήθηση), ιστορικό θρομβοεμβολικής νόσου, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.

Σχετικές αντενδείξεις: Ενεργός χολοκυστοπάθεια (σε περίπτωση αγωγής υποκατάστασης είναι προτιμότερο να χρησιμοποιούνται σκευάσματα διαδεσμικής απελευθέρωσης), ιστορικό ημικρανίας, αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων ορού ($>400\text{mg/dl}$), σαφώς θετικό οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού, ιστορικό νόσησης πλέον του ενός συγγενούς α' βαθμού, ιστορικό νοσημάτων, υπερπλασία των εκφορητικών πόρων του μαστού με κυτταρική ατυπία.

Summary

Papadopoulos Ath, Tsalikis Tr, Sortsis A
Gynaecologic cancer and menopause
Helen Obstat Gynecol 19(3):283-287, 2007

The relationship between menopause and gynaecologic cancer still remains unclear. In the present review article, literature data regarding the epidemiology and mechanisms of the influence of the menopause on the incidence risk of the breast cancer, endometrial cancer, ovarian cancer and vulvar cancer are presented. Also, update trends about the role of risk factors related with the menopause like obesity and hormone replacement therapy in the epidemiology of the gynaecologic cancer are discussed.

Key words: menopause, gynaecologic cancer, obesity.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Key TJA, Pike MC. The role of the oestrogens and progestagens in the epidemiology and prevention of breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24:29-43.
2. Kelsey JL, Horn-Ross PL. Breast Cancer: magnitude of the problem and descriptive epidemiology. *Epidemiol Rev* 1993; 15:7-16.
3. Ursin G, Bernstein L, Pike MC. Breast cancer. In: Doll R, Fraumeni J, Muir CS, eds. *Cancer surveys: trends in cancer incidence and mortality*, vol 19/20. Plain-view NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1994.
4. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy. *Lancet* 1997; 350:1047-1059.
5. Greendale GA, Reboussin BA, Sie A, et al. Effects of estrogen and estrogen-progestin on mammographic parenchymal density. *Ann Intern Med* 1999; 130:262-269.
6. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives. *Lancet* 1996; 347:1713-1727.
7. Chlebowski RT, Blackburn CL, Thomson CA, Nixon DW, Shapiro A, Hoy MK, et al. Dietary fat reduction and breast cancer outcome: interim efficacy results from the Women's Intervention Nutrition Study (WINS) *J Natl Cancer Inst* 2006; Vol. 98, No. 24, p. 1753-1754.
8. Thiebaut ACM, Schatzkin A, Ballard-Barbash R, Kipnis V. Dietary Fat and Breast Cancer: Contributions from a Survival Trial. *J Natl Cancer Inst* 2006; Vol. 98, No. 24, p. 1753-1754.
9. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Shairer C, Mulvihill JJ: Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81(24):1879-86.
10. Constantino JP, Gail MH, Pee D, Anderson S, Redmond CK, Benichou J, Wieand HS: Validation studies for models projecting the risk of invasive and total breast cancer incidence. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(18):1541-8.
11. Gail MH, Constantino JP, Bryant J, Groyle R, Freedman L, Helzlsouer K, Vogel V: Weighing the risks and benefits of tamoxifen treatment for preventing breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(21):1829-46.
12. Rockhill B, Spiegelman D, Byrne C, Hunter DJ, Colditz GA: Validation of the Gail, et al. model of breast cancer risk prediction and implications for chemoprevention. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(5):358-66.
13. Hunter DJ, Spiegelman D, Adami H-O, et al. Cohort studies of fat intake and the risk of breast cancer-a pooled analysis. *N Engl J Med* 1996; 334:356-361.
14. Colditz GA, Frazier AL. Models of breast cancer show that risk is set by events of early life. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995; 4:567-571.
15. Key TJA, Pike MC. The dose effect relationship between unopposed oestrogens and endometrial mitotic rate: its central role in explaining and predicting endometrial cancer risk. *Br J Cancer* 1988; 57:205-212.
16. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, et al. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta analysis. *Obstet Gynecol* 1995; 85:304-313.
17. Mant JWF, Vessey MP. Ovarian and endometrial

- cancers. In: Doll R, Fraumenni J, Muir CS, eds. Cancer surveys: trends in cancer incidence and mortality, vol 19/20, Plainview, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1994.
18. Peterson F. Annual report on the results of treatment in gynecological cancer. International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) 1995, Volume 22.
 19. Semmens JP, Tsai CC, Curtis Semmens E, Loadholt CB. Effects of therapy on vaginal physiology during menopause. *Obstet Gynecol* 1985; 66:15-18.
 20. Milsom I, Arvidsson L, Ekelund P, Molander U, Eriksson O. Factors influencing vaginal cytology, pH and bacterial flora in elderly woman. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993; 72:286-91.
 21. Manson JE, Martin KA. Clinical Practice. Postmenopausal hormone-replacement therapy. *N Engl J Med* 2001; 345:34-40.
 22. Nelson HD, Humphrey LL. Postmenopausal hormone replacement therapy: Scientific review. *JAMA* 2002; 288(7):872-881.