

Καρκίνος του τραχήλου της μήτρας. Νεότερα δεδομένα

Κανελλόπουλος Δημήτριος

Ιατρός, MSc «Διοίκηση υπηρεσιών υγείας», PhD «Μάνατζμεντ ανθρώπινου δυναμικού στον υγειονομικό τομέα», Αθήνα, Ελλάδα

DOI: 10.5281/zenodo.1000734

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας αποτελεί το δεύτερο σε συχνότητα καρκίνο στις γυναίκες μετά τον καρκίνο του μαστού. Η συχνότητα της νόσου στα προηγμένα κράτη είναι 6-10/100.000 γυναίκες και η πλειονότητα των γυναικών που προσβάλλονται είναι 40-50 χρόνων. Διεθνείς επιδημιολογικές μελέτες έχουν συσχετίσει τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας με παράγοντες κινδύνου όπως η ηλικία πρώτης σεξουαλικής επαφής, το κάπνισμα, η πολυτοκία, το οικογενειακό ιστορικό του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και το χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο. Οι παράγοντες αυτοί έχουν συσχετισθεί με την σεξουαλική συμπεριφορά χωρίς να αποτελούν ανεξάρτητους επιδημιολογικούς παράγοντες πρόκλησης κακοήθειας. Από το 1974, που για πρώτη φορά επιστημονικές μελέτες απέδειξαν ότι οι ιοί HPV (Human Papilloma Virus) αποτελούν σεξουαλικά μεταδιδόμενους παράγοντες που σχετίζονται με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, πολλές μελέτες έχουν αποδείξει ότι η HPV λοίμωξη είναι πρόδρομη λοίμωξη για άνω των 95% των καρκινικών του τραχήλου της μήτρας. Η λοίμωξη από HPV αποτελεί τον μοναδικό ανεξάρτητο παράγοντα πρόκλησης κακοήθειας. Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας ελέγχεται στο γενικό πληθυσμό με μια ιδιαίτερα αποτελεσματική μέθοδο πληθυσμιακού ελέγχου (screening), το τεστ Παπανικολάου (pap test), τα οποία έχει συμβάλει ουσιαστικά στη μείωση της θνησιμότητας από τη νόσο.

Χρειάζεται μεγαλύτερη ενημέρωση των γυναικών για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας ώστε να υπάρχει η κατάλληλη πρόληψη και αντιμετώπιση. Η πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας δεν είναι μόνο ατομική ευθύνη και δεν αφορά μόνο τους γιατρούς αλλά θα πρέπει να δημιουργηθεί ένα δίκτυο υπηρεσιών πρόληψης μέσα στο εθνικό σύστημα υγείας.

Λέξεις Κλειδιά: Καρκίνος, τράχηλος της μήτρας, ιός των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV), τεστ Παπανικολάου.

Υπεύθυνος αλληλογραφίας: Κανελλόπουλος Δημήτριος, Διεύθυνση: Δ. Σολωμού 26, 17563 Π.Φάληρο, Αθήνα, Ελλάδα
Τηλ.: 6976720279, E-mail: ddimitrios41@yahoo.gr

Rostrum of Asclepius® - "To Vima tou Asklipiou" Journal

Volume 16, Issue 4 (October - December 2017)

SPECIAL ARTICLE

Cervical cancer. Latest data

Kanellopoulos Dimitrios

MD, MSc "Health Services Management", PhD "Human Resources Management in Healthcare", Athens, Greece

DOI: 10.5281/zenodo.1000734

ABSTRACT

Cervical cancer is the second most common cancer in women after breast cancer. The frequency of the disease in advanced countries is 6-10/100.000 women and the majority of those women are 40-50 years old.

International epidemiological studies have associated cervical cancer with risk factors such as age of first sexual intercourse, smoking, multiparity, family history of cervical cancer and low socioeconomic level. These factors have been associated with sexual behaviour, without forming independent epidemiological factors causing malignancies. Since 1974, when for the first time scientific studies have proven that HPVs (Human Papilloma Viruses) are sexually transmitted factors associated with cervical cancer, many studies have proven that HPV infection is a precursor for over 95% of cervical cancer cases. HPV infection is the only independent factor causing malignancy. Cervical cancer is controlled in the general population by a highly effective screening method, the Pap test, which has substantially contributed to reducing mortality from the disease.

There is a need for providing women with more information on cervical cancer in order for appropriate prevention and treatment. Cervical cancer prevention is not only a personal responsibility and does not concern doctors only, but a network of prevention services within the national health system should be established.

Keywords: Cancer, cervix, Human Papilloma Virus (HPV), Pap Test.

Corresponding Author: Kanellopoulos Dimitrios, Address: 26 D. Solomou str, 17563 P. Phaliro, Athens, Greece, tel 6976720279, E-mail: ddimitrios41@yahoo.gr



ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στα προηγμένα κράτη, ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας αποτελεί τον 2^ο σε συχνότητα καρκίνο στις γυναίκες μετά τον καρκίνο του μαστού. Η συχνότητα του καρκίνου του τραχήλου είναι 6-10/100.000 με ετήσιο ρυθμό θανάτων 3/100.000¹. Στις αναπτυσσόμενες χώρες αναφέρονται περισσότερα από 450.000 περιστατικά κάθε χρόνο. Ο συνολικός κίνδυνος εμφάνισης κατά τη διάρκεια της ζωής μιας γυναίκας είναι γύρω στο 5% σε περιοχές της Αφρικής, της Ινδίας και της Λατινικής Αμερικής και 1% στην Ευρώπη και τη Βόρεια Αμερική.² Οι γυναίκες χαμηλότερων κοινωνικοοικονομικών τάξεων παρουσιάζουν τη μεγαλύτερη συχνότητα προσβολής κυρίως λόγω της μη επαρκούς πρόσβασης σε συστήματα μαζικού ελέγχου (Screening). Διάφορες επιδημιολογικές μελέτες έχουν συσχετίσει τη νόσο με παραμέτρους όπως: 1) η ηλικία πρώτης σεξουαλικής επαφής, 2) η πολυτοκία, 3) το κάπνισμα, 4) η διατροφή, 5) το οικογενειακό ιστορικό τραχήλου της μήτρας, 6) οι αντισυλληπτικές μέθοδοι και ο 7) ο HPV.

Συσχέτιση της νόσου με τους παράγοντες κινδύνου

Έρευνες έχουν συσχετίσει την ηλικία έναρξης της σεξουαλικής δραστηριότητας με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας³. Όσο μικρότερη είναι η ηλικία έναρξης της

σεξουαλικής δραστηριότητας, τόσο αυξάνεται ο κίνδυνος ανάπτυξης δυσπλασιών στο τραχηλικό επιθήλιο. Επίσης οι πολλαπλοί ερωτικοί σύντροφοι και η πολυτοκία έχουν συσχετιστεί θετικά με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας.¹⁻³

Ένας άλλος παράγοντας κινδύνου είναι το κάπνισμα. Το κάπνισμα έχει αποδειχτεί παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη του τραχηλικού καρκίνου⁴. Έχει αποδειχτεί ότι οι καρκινογόνες ουσίες του καπνού (όπως το βενζοπυρέλιο, η νικοτίνη, οι φαινόλες) ανιχνεύονται στην βλέννη του τραχήλου της μήτρας και δρουν ως συνεργοί παράγοντες στην καρκινογένεση. Πολυάριθμες ιατρικές έρευνες καταδεικνύουν ότι οι καπνίστριες βρίσκονται σε πολλαπλάσιο κίνδυνο για την εμφάνιση προκαρκινικών αλλοιώσεων και καρκίνου του τραχήλου της μήτρας σε σχέση με τις μη καπνίστριες.⁴⁻⁷

Σύμφωνα με έρευνες οι γυναίκες των οποίων η μητέρα ή η αδελφή έχει προσβληθεί από καρκίνο του τραχήλου της μήτρας έχουν 2-3 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν τη νόσο σε σχέση με γυναίκες χωρίς οικογενειακό ιστορικό.^{1,2,8,9,10}

Μελέτες έχουν συσχετίσει την αντισύλληψη με τον καρκίνο του τραχήλου. Οι γυναίκες που χρησιμοποιούν αντισυλληπτικά δισκία κινδυνεύουν 1.5 φορές περισσότερο να εμφανίσουν καρκίνο του τραχήλου της μήτρας,^{4,8,11} γι' αυτό το λόγο πρέπει να

υπόκεινται πιο συχνά σε κυτταρολογικό έλεγχο.

Πολυάριθμες διεθνείς μελέτες έχουν συσχετίσει τον κίνδυνο καρκίνου του τραχήλου της μήτρας με τον κίνδυνο δημιουργίας τραχηλικών νεοπλασιών με δίαιτα φτωχή σε φρούτα και λαχανικά σε συνδυασμό με την κατανάλωση αλκοόλ. Η μεγάλη κατανάλωση αντιθέτως τροφών πλούσιων σε βιταμίνες C,A,E και καροτινοειδών φαίνεται να ελαττώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.^{12,13}

Αξίζει να αναφερθεί ότι οι γυναίκες που εμφανίζουν ανοσοκαταστολή (HIV φορείς και αυτές που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικά φάρμακα) έχουν την τάση να εμφανίζουν πιο συχνά δυσπλασίες στον τράχηλο.^{14,15}

Ο μοναδικός ανεξάρτητος παράγοντας πρόκλησης κακοήθειας του τραχήλου της μήτρας είναι η λοίμωξη με τον HPV.Απο το1974,όταν για πρώτη φορά αποδείχτηκε ότι οι ιοι HPV(Human Papilloma Virus) αποτελούν σεξουαλικά μεταδιδόμενους παράγοντες που σχετίζονται με τα πλακώδη νεοπλάσματα της γεννητικής οδού,πολλές μελέτες έχουν αποδείξει ότι συγκεκριμένοι υπότυποι HPV αποτελούν τους κύριους αιτιολογικούς παράγοντες που συνδέονται με την ανάπτυξη καρκίνου του τραχήλου.^{1,16}

Οι HPV είναι μικροί δίκλωνοι DNA-ιοι ,ως μολυσματικοί παράγοντες έχουν υψηλή ειδικότητα οσον αφορά τους αντίστοιχους

ξενιστές. Στην πραγματικότητα λίγοι συσχετισμοί, στην έρευνα για τον καρκίνο, είναι τόσο ισχυροί όσο μεταξύ HPV και τραχηλικής νεοπλασίας. Μια εξαίρεση ίσως αποτελεί η συσχέτιση μεταξύ του καπνίσματος και του καρκίνου των πνευμόνων.²¹

Επιστημονικές μελέτες¹⁷⁻²¹ έχουν δείξει ότι η λοίμωξη από HPV τύπους υψηλού ογκογονικού κινδύνου(16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,68) είναι ο κύριος αιτιολογικός παράγοντας για την ανάπτυξη καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.Η HPV λοίμωξη είναι παρούσα σε άνω του 95% των καρκίνων του τραχήλου της μήτρας. Ο ογκογόνος τύπος HPV-16 εμφανίζεται στο 93% των δειγμάτων με τραχηλικό καρκίνο διαφόρων βαθμών. Πρόσφατες μελέτες^{1,19,20,21} έδειξαν ότι το ιικό φορτίο, επιπροσθέτως της παρουσίας του ιού, καθιστά τις ασθενείς περισσότερο ευάλωτες στην πρόκληση της νόσου.

Πρόληψη, διάγνωση της νόσου

Καθώς συγκεκριμένοι υποτύποι HPV είναι γνωστό ότι αποτελούν τους κύριους αιτιολογικούς παράγοντες που συνδέονται με την ανάπτυξη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, έχει καταβληθεί σημαντική προσπάθεια ώστε να αναπτυχθεί ένα εμβόλιο έναντι αυτών των ιικών υποτύπων .Δύο διαφορετικά εμβόλια έχουν αναπτυχθεί με σκοπό την προστασία ενός ατόμου από



κοινούς ογκογεννητικούς υπότυπους HPV. Το Cevarex και το Gardasil που έχουν περάσει από κλινικές μελέτες και διατίθενται σε πολλές χώρες². Βέβαια, ο εμβολιασμός είναι πιο αποτελεσματικός όταν γίνεται σε κορίτσια πριν γίνουν σεξουαλικά ενεργά.^{22,23}

Ο ιός των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV) μπορεί να μεταδοθεί με:^{1,2,16,17}

1.Την σεξουαλική επαφή εφόσον ένας από τους δύο έχει προσβληθεί από HPV λοίμωξη. Το προφυλακτικό δεν προστατεύει από τη λοίμωξη, καθώς δεν καλύπτει εξ ολοκλήρου τις περιοχές του δέρματος που προσβάλλει ο ιός.

2.Με τη στοματική επαφή.

3.Με τον τοκετό εφόσον υπάρχει HPV λοίμωξη στο γεννητικό σωλήνα.

Η φυσική ιστορία της ανάπτυξης του όγκου βασίζεται στην εξέλιξη μιας μακροσκοπικής διήθησης του στρώματος, αλλά και επιφανειακή επέκταση της βλάβης. Η σχηματιζόμενη μάζα διηθεί τοπικά το υποκείμενο στρώμα και εν συνεχεία στους παραμητρικούς και παρατραχηλικούς ιστούς. Σε προχωρημένη κατάσταση η νόσος διηθεί τα παρακείμενα όργανα, την ουροδόχο κύστη, το έντερο και μεθίσταται σε επιχώριους πνευλικούς λεμφαδένες^{1,2}. Η αιματογενής διασπορά συμβαίνει κατά κανόνα σε πιο προχωρημένη μορφή νόσου και αφορά στους πνεύμονες, στα οστά ή στα ενδοκοιλιακά όργανα.

Οι ασθενείς με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, μπορεί να εμφανίσουν αιμορραγία κατά τη συνουσία, μηνορραγία ή δύσσομο κολπικό έκκριμα. Σε περιπτώσεις πρώιμων σταδίων μπορεί να μην υπάρχουν συμπτώματα και η διάγνωση τίθεται μόνο από τη διαπίστωση παθολογικής κυτταρολογίας του τραχήλου. Άλλα συμπτώματα όπως οσφυαλγία, άλγος κάτω άκρου, οίδημα κάτω άκρου, αιματοουρία ή αλλαγή στις συνήθειες του εντέρου συνήθως συσχετίζονται με νόσο προχωρημένου σταδίου. Η γενική αδιαθεσία, η απώλεια βάρους και η αναιμία αποτελούν όψιμα συμπτώματα.^{1,2}

Έχει πολύ μεγάλη σημασία η έγκαιρη ανίχνευση των νεοπλασιών από το πλακώδες μεταπλασθέν κυλινδικό επιθήλιο, καθώς τα πλακώδη καρκινώματα αποτελούν το 90% των καρκίνων του τραχήλου της μήτρας ,ενώ τα αδενοκαρκινώματα το 10%.^{1,2}

Οι κυριότερες μέθοδοι ανίχνευσης προκαρκινικών αλλοιώσεων στον τράχηλο της μήτρας είναι:^{21,23-26}

1.Το τεστ Παπανικολάου (Pap test).Ο Γεώργιος Παπανικολάου το 1943 εισήγαγε τη μέθοδο εξέτασης κυτταρολογικών επιχρισμάτων απο τον τράχηλο της μήτρας για την έγκαιρη ανίχνευση προκαρκινικών ή καρκινικών αλλοιώσεων. Από την εφαρμογή του την δεκαετία του 50 μέχρι σήμερα το τεστ Παπανικολάου έχει συμβάλει

ουσιαστικά στη μείωση της συχνότητας αλλά και της θνησιμότητας από τη νόσο.

2.Η κολποσκοπική εξέταση που περιλαμβάνει το συστηματικό έλεγχο του τραχήλου της μήτρας, καθώς και ολόκληρου του κατώτερου γεννητικού συστήματος, με ιδιαίτερη έμφαση στον έλεγχο του επιπολής επιθηλίου και των αγγείων του στρώματος. Ο ρόλος της κολποσκόπησης είναι ο ανατομικός καθορισμός της επιθηλιακής βλάβης και η αρχική εκτίμηση της σοβαρότητας αυτής.

3.Το HPV-DNA(HPV test). Το HPV τεστ γίνεται όταν το ΠΑΠ τεστ δείξει κυτταρικές αλλοιώσεις, ώστε να διαπιστωθεί αν η παρουσία τους οφείλεται σε στελέχη του HPV που μπορεί να οδηγήσουν σε καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Αυτό σημαίνει ότι το καινούργιο τεστ δεν υποκαθιστά το ΠΑΠ τεστ, αλλά συμπληρώνει τη διαγνωστική του ακρίβεια, δεδομένου μάλιστα ότι το τελευταίο μπορεί να οδηγήσει και σε ψευδώς αρνητικό (καθαρό) αποτέλεσμα, σε ποσοστό που αγγίζει το 20%.

Εάν ανιχνευτεί καρκίνος η σταδιοποίηση του καρκίνου γίνεται από μια σειρά κλινικών και παρακλινικών εξετάσεων, οι εξετάσεις για να διαπιστωθεί κατά πόσο ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί περιλαμβάνουν: εξετάσεις αίματος, ακτινογραφία θώρακος, αξονική τομογραφία, μαγνητική τομογραφία, PET scan ή εξέταση υπό αναισθησία.^{1,2}

Στη συνέχεια ο καρκίνος κατατάσσεται σε ένα από τα ακόλουθα στάδια(Κατα FIGO):^{1,2,28,29}

Στάδιο 0 – Τα μη φυσιολογικά κύτταρα βρίσκονται μόνο στο πρώτο στρώμα των κυττάρων που καλύπτουν τον τράχηλο της μήτρας.

Στάδιο I – Καρκίνωμα εντοπισμένο στον τράχηλο.

Στάδιο II –Διήθηση παραμητρίων χωρίς επέκταση στο πυελικό τοίχωμα ή διήθηση κόλπου χωρίς συμμετοχή του κάτω τριτημορίου.

Στάδιο III – Ο όγκος έχει εξαπλωθεί σε όλη την πυελική περιοχή. Διήθηση κάτω τριτημορίου κόλπου ή επέκταση στο πλάγιο πυελικό τοίχωμα.

Στάδιο IV – Ο όγκος έχει εξαπλωθεί πέρα από την πυελική περιοχή σε κοντινά όργανα, όπως η ουροδόχος κύστη . Ο όγκος μπορεί επίσης να εξαπλωθεί στους πνεύμονες, το ήπαρ ή τα οστά, αν και αυτό είναι ασυνήθιστο.

Μετά τη διάγνωση και τη σταδιοποίηση λαμβάνεται η απόφαση για τη θεραπεία της ασθενούς. Η λήψη της απόφασης για την ιδανική θεραπεία λαμβάνεται από ομάδα ιατρών που αποτελούν το ογκολογικό συμβούλιο. Η αντιμετώπιση της νόσου στηρίζεται σε τρεις άξονες α) χειρουργική αντιμετώπιση, β) ακτινο-χημειο θεραπεία και γ) παρηγορητική θεραπεία.

Χειρουργική επέμβαση συνήθως γίνεται μόνο στους μικρούς όγκους που βρίσκονται εντός του τραχήλου της μήτρας.²⁸ Η έκταση του καρκίνου στον τράχηλο της μήτρας θα καθορίσει το είδος της επέμβασης που



απαιτείται. Η χειρουργική επέμβαση μπορεί να είναι: τραχηλεκτομή ως θεραπεία διατήρησης της γονιμότητας, βιοψία, ή υστερεκτομή. Η θεραπεία μπορεί να περιλαμβάνει: ακτινοθεραπεία (εξωτερική ή εσωτερική), χημειοθεραπεία, ή χημειοακτινοβολία.^{29,30}

Για τα άτομα με προχωρημένο καρκίνο, η παρηγορητική θεραπεία βοηθά στη βελτίωση της ποιότητας ζωής, καθώς συμβάλει στην ανακούφιση των συμπτωμάτων του καρκίνου. Η θεραπεία μπορεί να περιλαμβάνει εκτός από την ανακούφιση του πόνου και την διαχείριση των φυσικών και συναισθηματικών προβλημάτων.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Με βάση τα παραπάνω συνιστάται: α) να γίνεται το HPV εμβόλιο σε κορίτσια που δεν έχουν ξεκινήσει τη σεξουαλική τους δραστηριότητα, β) όσον αφορά την σεξουαλική δραστηριότητα προτείνεται η μείωση του αριθμού των ερωτικών συντρόφων και η χρήση προφυλακτικού, γ) Η διακοπή του καπνίσματος ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, δ) Το πρώτο τεστ παπ να γίνεται εντός τριών ετών από την πρώτη σεξουαλική επαφή ή από την ηλικία των 21, όποιο από τα δύο συμβεί πρώτο, κατόπιν έλεγχο κάθε έτος. Σημαντική προϋπόθεση πρόληψης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας κρίνεται η δυνατότητα παραπομπής για κολποσκόπηση

γυναικών με παθολογικά τεστ Παπανικολάου και η θεραπεία των υψηλόβαθμων επιθηλιακών αλλοιώσεων από κατάλληλα εκπαιδευμένο ιατρικό προσωπικό και ε) η συστηματική ενημέρωση των γυναικών για τις μεθόδους screening του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας αλλά και τους παράγοντες κινδύνου. Η πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας δεν είναι μόνο ατομική ευθύνη. Κρίνεται αναγκαίο η δημιουργία ενός καλά δομημένου δικτύου πρόληψης και ενημέρωσης των πολιτών μέσω του εθνικού συστήματος υγείας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Landrigan PJ. What causes autism? Exploring the environmental contribution. *Curr Opin Pediatr* 2010;22:219-225.
2. Kallia M. Brain development: anatomy, connectivity, adaptive plasticity, and toxicity. *Metabolism* 2008; 57(Suppl 2):2-5.
3. Lam J, Sutton P, Kalkbrenner A, Windham G, Halladay A, Koustas E, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Multiple Airborne Pollutants and Autism Spectrum Disorder. *PLoS One* 2016; 11(9).
4. Christensen D, Baio J, Van Naarden, Braun K, Bilder D, Charles J, et al. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence and

-
- Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years-Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States. 2012; Morb and Mortal Wkly Rep 2016, 1;65(3):1-23.
5. W.H.O. 2016. Autism Spectrum Disorders. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs438/>. Assessed on: 19 January 2017.
6. Autism Society. 2016. Facts and Statistics. Available at: <http://www.autism-society.org/what-is/facts-and-statistics/>. Assessed on: 19 January 2017.
7. Geier DA, King PG, Sykes LK, Geier MR. A comprehensive review of mercury provoked autism. Indian J Med Res 2008; 128:383-411.
8. Pessah IN, Seegal RF, Lein PJ, Lasalle J, Yee BK, Van de Water J, et al. Immunologic and neurodevelopmental susceptibilities of autism. Neurotoxicology 2008;29:532-545.
9. Tsiantis G. Introduction to paedopsychiatry. Kastanioti, Athens, 2001.
10. Bryson SE, Zwaigenbaum L, Brain J, Roberts W, Szatmari P, Rombough V, et al. A prospective case series of high – risk infants who developed autism. J Autism Dev Disord 2007; 37:12-24.
11. Merin N, Young G, Ozonoff S, Roger SJ. Visual fixation patterns during reciprocal social interaction distinguish a subgroup of 6-month-old infants at-risk for autism from comparison infants. J Autism Dev Disord 2007;37:108-121.
12. Francis K. The projection of autism spectrum disorders (ASDs) in adult life. Psychiatriki 2012; 23:66-73.
13. Sullivan M, Finelli J, Marvin A, Garret – Mayer E, Bauman M, Landa R. Response to joint attention in toddlers at risk for autism spectrum disorder: a prospective study. J Autism Dev Disord 2007; 37:37-48.
14. Murray D, Lesser M, Lawson W. Attention, monotropism and diagnostic criteria for autism. Autism 2005; 9:139.
15. Chawarska K, Paul R, Klin A, Hannigen S, Ditchet LE, Volkman F. Parental recognition of developmental problems in toddlers with autism spectrum disorders. J Autism Dev Disord 2007; 37:62-72.
16. Celani G. Human beings, animals and inanimate objects: What do people with autism like?. Autism 2002; 6:93.
-



17. Watson LR, Baranek GT, Crais ER, Reznick S, Dykstra J, Perryman T. The first year inventory: Retrospective parent responses to a questionnaire designed to identify one-year-olds at risk for autism. *J Autism Dev Disord* 2007; 37:49-61.
18. Arndt TL, Stodgell CJ, Rodier PM. The teratology of autism. *Intern J Dev Neurosci* 2005; 23:189-199.
19. Dufour-Rainfray D, Vourc'h P, Tourlet S, Guilloteau D, Chalon D, Andres CR. Fetal exposure to teratogens: Evidence of genes involved in autism. *Neurosci Biobehav Rev* 2011; 35:1254-1265.
20. Currenti SA. Understanding and Determining the Etiology of autism. *Cell Mol Neurobiol* 2010; 30:161-171.
21. Silva MH, Gammon D. An assessment of the developmental, reproductive, and neurotoxicity of endosulfan. *Birth Defects Res B* 2009; 86:1-28.
22. Perrone-McGovern K, Simon-Dack S, Nicolai L. Prenatal and Perinatal Factors Related to Autism, I.Q and Adaptive Functioning. *J Genet Psychol.* 2015;176(1-2): 1-10.
23. Roman GC. Autism: Transient in utero hypothyroxinemia related to maternal flavonoid ingestion during pregnancy and to other environmental antithyroid agents. *J Neurol Sci* 2007; 262:15-26.
24. Oquchi-Katayama A, Monma A, Sekino Y, Moriguchi T, Sato K. Comparative gene expression analysis of the amygdale in autistic rat models produced by pre- and post- natal exposures to valproic acid. *J toxicol Sci.* 2013;38(3):391-402.
25. Hill DS, Cabrera R, Wallis Schultz D, Zhu H, Finnel RH, Wiodarcsyk BJ. Autism-Like Behavior and Epigenetic Changes Associated with Autism as Consequences of in Utero Exposure to Environmental Pollutants in a Mouse Model. *Behav Neurol.* 2015;2015:426263.
26. Rossignol DA, Genuis SJ, Frye RE. Environmental toxicants and autism spectrum disorders: a systematic review. *Transl Psychiatry* 2014;4: e360.
27. Van Wijngaarden E, Davidson PW, Smith TH, Evans K, Yost K, Love T, et al. Autism spectrum disorder phenotypes and prenatal exposure to methylmercury. *Epidemiology* 2013; 24(5): 651-9.
28. Guxens M, Ghassabian A, Gonq T, Garcia-Esteban R, Porta D, Giorgis-Allemand L, et al. Air Pollution Exposure during Pregnancy and Childhood Autistic Traits in Four

-
- European Population-Based Cohort Studies: The ESCAPE Project. *Environ Health Perspect* 2016;124(1): 133-40.
29. Aschner M, Ceccatelli S. Are neuropathological conditions relevant to ethylmercury exposure?. *Neurotox Rresearch* 2011;18:59-68.
30. Baqasra Q, Golkar Z, Garcia M, Rice LN, Pace DG. Role of perfumes in pathogenesis of autism. *Med Hypotheses* 2013; 80(6): 795-803.
31. Lee J, Eriksson P, Fredriksson A, Buratovic S, Viberg H. Developmental Neurotoxic effects of two pesticides: Behavior and neuroprotein studies on endosulfan and cypermethrin. *Toxicology* 2015;335: 1-10.
32. Shelton JF, Gerahty EM, Tancredi DJ, Delwiche LD, Schmidt RJ, Ritz B, et al. Neurodevelopmental disorders and prenatal residential proximity to agricultural pesticides: the CHARGE study. *Environ Health Perspect* 2014; 122(10): 1103-9.
33. Schultz ST. Does thimerosal or other mercury exposure increase the risk for autism?. *Acta Neurobiol Exp* 2010;70:187-195.
34. Messer A. Mini-review: Polybrominated diphenyl ether (PBDE) flame retardants as potential autism risk factors. *Physiol Behav* 2010; 100:245-249.
35. Kaur K, Simon AF, Chauhan V, Chauhan A. Effects of bisphenol A on *Drosophila melanogaster* behavior – a new model for the studies on neurodevelopmental disorders. *Behav Brain Res* 2015; 284: 77-84.
36. Sadowski RN, Wise LM, Park PY, Schantz SL, Juraska JM. Early exposure to bisphenol A alters neuron and glia number in the rat prefrontal cortex of adult males, but not females. *Neuroscience* 2014; 279: 122-33.
37. De Felice A, Scattoni ML, Ricceri L, Calamandrei G. Prenatal exposure to a common organophosphate insecticide delays motor development in a mouse model of idiopathic autism. *PLoS One* 2015;10(3).
38. Kim KC, Kim P, Go HS, Choi CS, Park JH, Kim HJ, et al. Male specific alteration in excitatory post-synaptic development and social interaction in pre-natal valproic acid exposure model of autism spectrum disorder. *J Neurochem* 2013; 124(6): 832-43.
39. Barua S, Junaid MA. Lifestyle, pregnancy and epigenetic effects. *Epigenomics* 2015;7(1): 85-102.
40. Koenig CM, Walker CK, Qi L, Pessah IN, Berman RF. Lack of evidence for neonatal misoprostol neurodevelopmental toxicity in
-



C57BL6/J mice. PLoS One 2012;7(6):
e38911.