



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ-ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Ο ρόλος μιας διατροφής πλούσιας σε αντιοξειδωτικά σε ασθενείς
με καρκίνο του μαστού

ΜΑΣΣΑΡΑ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ

ΑΜ 4421401

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

ΣΚΟΥΡΟΛΙΑΚΟΥ ΜΑΡΙΑ (επιβλέπουσα)

ΤΕΝΤΑ ΡΩΞΑΝΗ

ΠΟΛΥΧΡΟΝΟΠΟΥΛΟΣ ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ

Αθήνα 2016

Πίνακας περιεχομένων

Περίληψη.....	3
Abbreviations:	7
Ευχαριστίες.....	8
1. Εισαγωγή.....	9
1.1 Ορισμοί:.....	9
1.2 Ανατομία και Φυσιολογία του Υγιούς Μαστού:	10
1.3 Παθοφυσιολογία και παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης του καρκίνου του μαστού:	11
1.4 Ταξινόμηση των κακοήθων νεοπλασμάτων του μαστού	20
1.5 Επιδημιολογία της νόσου:	28
1.6 Διατροφή και Καρκίνος του μαστού:	33
1.6 Breast Cancer Survivors	57
1.7 Καρκίνος και Οξειδωτικό Stress	60
1.8 Φυσική Δραστηριότητα και Καρκίνος του Μαστού:	63
2. Σκοπός της Μελέτης.....	64
3 . Μεθοδολογία	65
3.1 Σχεδιασμός της Μελέτης:	65
3.2 Συμμετέχουσες	69
3.3 Διάγνωση της Νόσου.....	70
3.4 Τυχαιοποίηση	70
3.5 Procedures	70
3.5.α Ανθρωπομετρία	70
3.5. β Συμπλήρωση Ερωτηματολογίων.....	71
3.5 γ Διαιτολογική Παρέμβαση	72
3.5.δ Εργαστηριακές Αναλύσεις.....	76
3.6 Στατιστική Ανάλυση	79
4. Αποτελέσματα.....	81
5. Συζήτηση.....	92
Βιβλιογραφία:	96

Περίληψη

Εισαγωγή: Ο καρκίνος του μαστού (ΚΜ) είναι ένα μείζον πρόβλημα υγείας και βασική αιτία θανάτου, που αυξάνεται ετησίως στην Ελλάδα. Παράλληλα, με την αύξηση της συχνότητας της νόσου αυξάνεται και ο αριθμός των επιζησάντων από την ασθένεια, οι οποίοι διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο, τόσο επανεμφάνισης της νόσου όσο και νοσηρότητας και θνησιμότητας από άλλες αιτίες. Βιβλιογραφικές αναφορές από επιδημιολογικές και κλινικές μελέτες προτείνουν ότι η αύξηση του σωματικού βάρους, και κυρίως της λιπώδους μάζας σώματος, ορισμένοι διατροφικοί παράγοντες αλλά και το οξειδωτικό στρες μπορούν να επάγουν υποτροπή της νόσου και να μειώσουν την επιβίωση των ασθενών. Η Μεσογειακή Δίαιτα (ΜΔ) λόγω της αυξημένης περιεκτικότητας της σε φρούτα, λαχανικά, ελαιόλαδο και ταυτόχρονα της μειωμένης περιεκτικότητας της σε κορεσμένα ζωικά λιπαρά, είναι ένα διατροφικό πρότυπο πλούσιο σε αντιοξειδωτικά και ταυτόχρονα προσφιλές στον ελληνικό πληθυσμό. Ωστόσο, υπάρχει ανάγκη για περαιτέρω διερεύνησης της αναφερόμενης ευεργετικής δράσης της σε αυτούς τους ασθενείς.

Σκοπός: Η ανάδειξη του ρόλου της ΜΔ στη βελτίωση των επιπέδων αντιοξειδωτικών του ορού, του βιοχημικού προφίλ και της σύστασης του σώματος σε ασθενείς που έπασχαν από ΚΜ, καθώς και η αύξηση των επιπέδων φυσικής δραστηριότητας και των διατροφικών δεξιοτήτων των ασθενών.

Μεθοδολογία: Αυτή ήταν μια τυχαιοποιημένη τυφλή κλινική δοκιμή αποτελούμενη από 75 Ελληνίδες εθελόντριες που έπασχαν από ΚΜ. Οι εθελόντριες τυχαιοποιήθηκαν σε 2 ομάδες: η μία έλαβε 15 ημέρα εξατομικευμένη διαιτολογική παρέμβαση βάσει της ΜΔ (ομάδα παρέμβασης) και η άλλη τις διατροφικές οδηγίες του ΑCI μέσω μηνιαίας επικοινωνίας και δίαιτα ad libitum (ομάδα ελέγχου). Συστάσεις αύξησης της σωματικής δραστηριότητας δόθηκαν και στις 2 ομάδες. Στην αρχή και στο τέλος της εξάμηνης μελέτης μετρήθηκαν και για τις 2 ομάδες τα επίπεδα των βιταμινών C, E, A και του CoQ10, καθώς και η διατροφική πρόσληψη, και το MD Score. Το βάρος, ο ΔΜΣ, η

σύσταση του σώματος σε λίπος, η WC και βιοχημικός έλεγχος πραγματοποιήθηκε επιπλέον και στο μεσοδιάστημα της μελέτης.

Αποτελέσματα: Το βάρος, BFM, PBFM, WC, ΔΜΣ, ($p < 0.0001$) η γλυκόζη νηστείας ($p=0.011$) μειώθηκαν στατιστικά σημαντικά για την ομάδα παρέμβασης, που αύξησε το MD Score κατά 2.69 ($p=0.018$) και την διαιτητική πρόσληψή της σε vit C ($p < 0.0001$). Τα επίπεδα της βιταμίνης C, α-τοκοφερόλης, της ρετινόλης και του CoQ10 του ορού αυξήθηκαν στατιστικά σημαντικά κατά τη διάρκεια της παρέμβασης κατά 30.0%, 32.9%, 38.2% και 39.6% ($p < 0.0001$). Η ομάδα ελέγχου αύξησε το βάρος ($p=0.037$), το ΔΜΣ ($p=0.038$), τη TC ορού ($p=0.004$) και τη διατροφική πρόσληψη σε SFA ($p=0.012$), MUFA ($p=0.024$), PUFA ($p=0.022$), vit A ($p=0.001$), vit E ($p=0.015$) και μείωσε τα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας ($p=0.004$). Στο τέλος της μελέτης οι δυο ομάδες διέφεραν ως προς ο MD Score ($p < 0.0001$), τα επίπεδα vit C ($p < 0.0001$), του CoQ10 του ορού ($p=0.027$) και τη γλυκόζη νηστείας ($p=0.003$) ακόμα και όταν πραγματοποιήθηκε ανάλυση διακύμανσης, με την ομάδα παρέμβασης να εμφανίζει ένα ευνοϊκότερο προφίλ.

Συμπεράσματα: Η συγκεκριμένη τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή σε μετα-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες κατάφερε μέσω εξατομικευμένης 6μηνης διαιτητικής παρέμβασης με πρότυπο τη ΜΔ και αύξησης της σωματικής δραστηριότητας, να μειώσει το σωματικό βάρος και το ποσοστό λίπους, να βελτιώσει το γλυκαιμικό προφίλ και αντιοξειδωτικό προφίλ σε μετα-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες που έπασχαν από ΚΜ.

Key words: Breast Cancer Survivors, Mediterranean diet, dietary antioxidants, body composition

Abstract

Objective: Breast cancer (BC) survivors have increased risk of cancer recurrence, second primary cancers and other comorbidities, such as diabetes and cardiovascular disease, which are associated with serum antioxidant capacity, body composition and biochemical parameters. The aim of the study was to investigate whether these factors are beneficially affected by a dietary intervention based on Mediterranean Diet (MD).

Methods: Seventy female breast cancer survivors participated in this two-armed intervention study took place in Athens (Greece) and lasted 6 months. They were randomly assigned to i) the intervention group (personalized dietary intervention based on MD) and ii) the control group (received the updated American Cancer Society Guidelines on Nutrition and Physical Activity for Cancer Prevention and ad libitum diet). Recommendations to increase physical activity and were given in both groups. At the baseline and the end of the study, both groups were assessed regarding serum vitamin C, retinol, α -tocopherol and coenzyme Q₁₀ (CoQ10) levels, dietary intake and adherence to the MD. Participants' Body Mass Index (BMI), body weight (BW), body composition, waist circumference (WC) and serum triglycerides (TG), Total Cholesterol (TC), Low Density Cholesterol (LDL), High Density Cholesterol (HDL), fasting Blood Glucose (BG) evaluation was additionally performed in the interim of the study.

Results: Body weight, Body Fat Mass (BFM), WC, BMI, fasting glucose ($p = 0.011$) were decreased significantly in the intervention group ($P < 0.0001$), which increased its adherence to the MD ($P = 0.018$) and dietary intake in vitamin C ($P < 0.0001$). The levels of vitamin C, α -tocopherol, retinol and CoQ10 serum rose significantly during the intervention by 30.0%, 32.9%, 38.2% and 39.6% respectively, ($P < 0.0001$). On the other

hand, the BW, BMI and serum TC of the control group were significantly increased ($P = 0.037$, $P = 0.038$, $P = 0.004$, respectively). At the end of the study, the intervention group showed a more favorable profile regarding the adherence to the MD ($P < 0.0001$), serum levels of vitamin C ($P < 0.0001$), CoQ10 ($P = 0.027$) and fasting BG ($P = 0.003$), even after an adjustment of covariates.

Conclusions: This randomized 6-month dietary intervention based on MD managed to improve the serum antioxidant capacity, adherence to the MD and glycemic profile of postmenopausal BC survivors.

Abbreviations:

MD, ΜΔ: Μεσογειακή Δίαιτα

KM, BC: Καρκίνος του Μαστού

TC: Ολική χοληστερόλη

LDL-C: Χοληστερόλη χαμηλής πυκνότητας

HDL-C: Χοληστερόλη υψηλής πυκνότητας

TG: Τριγλυκερίδια ορού

BFM: Λιπώδης Μάζα Σώματος

PBFM: Ποσοστιαία Λιπώδης Μάζα Σώματος

WC: Περιφέρεια Μέσης

BMI: Δείκτης Μάζας Σώματος

SFA: Κορεσμένα Λιπαρά Οξέα

MUFA: Μονοακορέστα Λιπαρά Οξέα

PUFA: Πολύ ακόρεστα Λιπαρά Οξέα

Ευχαριστίες

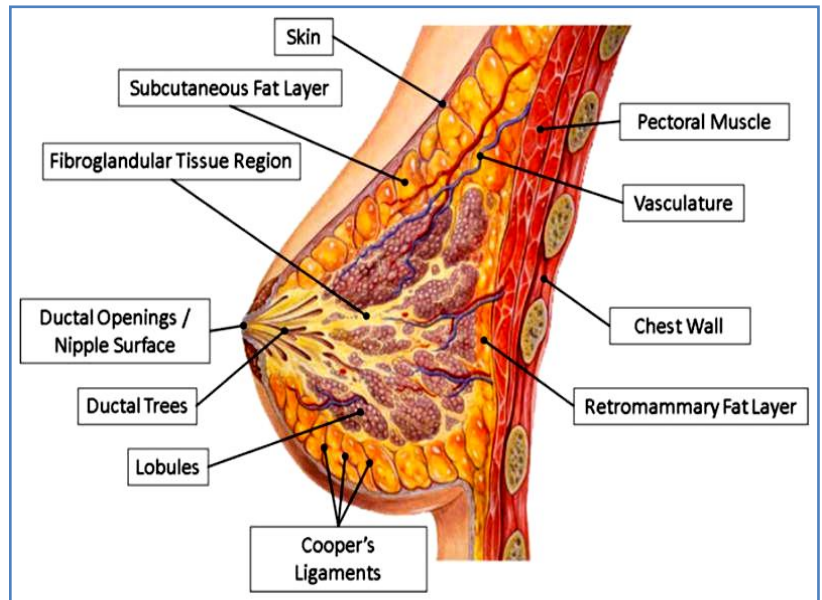
Ευχαριστώ θερμά το ίδρυμα Α. Ωνάση, που με την τιμητική του υποτροφία, με υποστήριξε ηθικά και υλικά σε όλη τη διάρκεια των μεταπτυχιακών μου σπουδών

1. Εισαγωγή

1.1 Ορισμοί:

Ο όρος *όγκος* χρησιμοποιήθηκε αρχικώς για να προσδιορίσει μια φλεγμονώδους αιτιολογίας διόγκωση. Εν τούτοις, στη σύγχρονη ιατρική η λέξη «όγκος» αναφέρεται σε μια μάζα μη φυσιολογικού ιστού, προκύπτουσα από έναν αυτόνομο και ανώμαλο πολλαπλασιασμό κυττάρων, ο οποίος εμμένει και μετά την απομάκρυνση του εναρκτηρίου ερεθίσματος. Ο όρος *νεόπλασμα* είναι συνώνυμος του ‘όγκου’ και προτιμάται, επειδή αφ’ ενός είναι σαφέστερος και αφ’ ετέρου ηχεί λιγότερο ανησυχητικά στους ασθενείς. [6]

Ο όρος καρκίνος του μαστού αφορά διάφορους τύπους κακοηθών νεοπλασιών, διηθητικών ή μεταστατικών, που εμφανίζονται στη περιοχή του μαστού. Μπορεί να ταξινομηθεί σε διαφόρους τύπους βάσει ιδιαιτέρων χαρακτηριστικών που διαθέτει και που μπορούν να επηρεάσουν την απόκριση στη θεραπεία και την εξέλιξη της νόσου [7]. Αποτελεί, πιθανότατα, μία από τις πιο αρχαία αναγνωρισμένες κακοήθειες. Η αρχαιότερη αναφορά στον καρκίνο του μαστού χρονολογείται στο 1600 π.Χ., όταν ο πάπυρος του Edwin Smith περιγράφει 8 περιπτώσεις όγκων ή ελκών του μαστού, οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν με καυτηριασμό με ένα εργαλείο το που ονομαζόταν «το τρυπάνι της φωτιάς». Όπως χαρακτηριστικά αναφέρεται στο κείμενο «δεν υπάρχει θεραπεία για την ασθένεια» [8].



Σχήμα 1: Η ανατομία του υγιούς μαστού [3]

1.2 Ανατομία και Φυσιολογία του Υγιούς Μαστού:

Ο μαστός είναι ένα όργανο, η δομή του οποίου αντανακλά την ειδική λειτουργία του: τη παραγωγή γάλακτος για τη γαλουχία [8]. Ο γυναικείος μαστός βρίσκεται στο πρόσθιο θωρακικό τοίχωμα με τη βάση του να εκτείνεται από το δεύτερο έως το έκτο πλευρό [3]. Τα ανατομικά όρια του μαστού εκτίνονται από το δεύτερου ή τρίτο πλευρό και από το έξω στερνικό χείλος μέχρι τη πρόσθια μασχαλιαία γραμμή [9]. Περίπου τα δύο τρίτα του μαστού υπέρκεινται του μείζονα θωρακικού μυός και το υπόλοιπο του μαστού βρίσκεται σε επαφή με τον πρόσθιο οδοντωτό μυ και το άνω τμήμα του ορθού κοιλιακού μυός. Ο μαστικός ιστός εκτείνεται συχνά έως τη μασχάλη με τη μορφή της μασχαλιαίας ουράς του Spence (*axillary tail of Spence*). Ο συγκεκριμένος ιστός δεν βρίσκεται εντός της μασχάλης, γεγονός ιδιαίτερος ενδιαφέρον, καθώς ο καρκίνος του μαστού μπορεί να αναπτυχθεί και σε αυτή την περιοχή, έστω και αν εκ πρώτης όψεως φαίνεται ότι δεν ανήκει στον μαστό.[8]

Ο μαστός αποτελείται από δέρμα, υποδόριο και μαστικό ιστό. Ο ιστός του μαστού περιβάλλεται από ένα λεπτό στρώμα συνδετικού ιστού, το περιτόναιο. Υπάρχουν 2 διαφορετικά είδη περιτοναϊκού ιστού [10]. Ο επιφανειακός περιτοναϊκός υμένας έγκειται βαθιά στο χόριο ακριβώς κάτω από το δέρμα, ενώ ο εν τω βάθει περιτοναϊκός υμένας βρίσκεται μπροστά από τον μείζονα θωρακικό μυ. Ο μαστικός ιστός έγκειται στον επιφανειακό περιτοναϊκό υμένα βαθιά στο χόριο. Είναι συνδεδεμένος με το δέρμα μέσω των συνδέσμων του Cooper, ενώ ζώνες συνδετικού ιστού που διαπερνούν μέσα από το παρέγχυμα του μαστού και εισέρχονται κάθετα στο χόριο. Η συρρίκνωση των συγκεκριμένων συνδέσμων μπορεί να οδηγήσει σε πτύχωση του δέρματος, που συνδέεται με κλινικά με τον καρκίνο του μαστού [11].

Ο μαστικός ιστός αποτελείται από τα επιθηλιακά παρεγχυματικά στοιχεία και το στρώμα, το οποίο αποτελείται από λιπώδη και ινώδη ιστό σε ποικίλη αναλογία [12]. Το επιθηλιακό παρέγχυμα αποτελεί το 10% με 15% του συνολικού όγκου του μαστού και συνίσταται από τα εκκριτικά λόβια και τους γαλακτοφόρους πόρους, ενώ υπόλοιπο του όγκου του μαστού αποτελείται από το στρώμα. Ο μαστός περιλαμβάνει 15 έως 20 εκκριτικά λοβία που χωρίζονται περαιτέρω σε αδενοκυψέλες, ο αριθμός των οποίων κυμαίνεται από 20 έως 40. Η κάθε μια αδενοκυψέλη αποτελείται από εκκριτικά κύτταρα, που εκκρίνουν γάλα, καθώς επίσης και από συσταλτά μυοεπιθηλιακά κύτταρα, που περιβάλλονται από λιπώδη κύτταρα [13]. Τα εκκριτικά λοβία παροχετεύονται στους γαλακτοφόρους πόρους, τα οποία επίσης περιβάλλονται από μυεπιθήλιο. Το διακλαδισμένο δίκτυο των γαλακτοφό-

ρων πόρων συγκεντρώνεται σε έναν κοινό αγωγό, ο οποίος διευρύνεται στη λήκυθο και στην συνέχεια καταλήγει στη θηλή. Η περιοχή μεταξύ των λοβών είναι γεμάτη από λιπώδη και συνδετικό ιστό.[10]

Η παροχή αίματος από το στήθος προέρχεται κυρίως από την εσωτερική μαστική αρτηρία, η οποία εκτείνεται κάτω από τον κύριο ιστό του μαστού. Η κυκλοφορία του αίματος παρέχει θρεπτικά συστατικά και οξυγόνο προς τον ιστό του μαστού [8]. Τα λεμφαγγεία του μαστού ρέουν προς την αντίθετη κατεύθυνση της παροχής αίματος και εκβάλλουν στους λεμφαδένες. Είναι μέσω αυτών των λεμφαγγείων που καρκίνοι του μαστού μεθίστανται στους λεμφαδένες. Τα περισσότερα λεμφαγγεία εισρέουν στους μασχαλιαίους (κάτω βραχίονα) λεμφαδένες, ενώ ένας μικρότερος αριθμός αυτών εισρέουν στους εσωτερικούς μαστικούς λεμφαδένες που βρίσκονται βαθιά στο στήθος [13]. Πάνω από το 75% της λεμφικής παροχέτευσης του μαστού γίνεται μέσω των μασχαλιαίων λεμφαδένων. Έχουν αναγνωριστεί 6 μασχαλιαίες ομάδες λεμφαδένων, η μασχαλιαία ομάδα, η εξωτερική μαστική ομάδα, η ομάδα της ωμοπλάτης, η κεντρική ομάδα, η υποκλείδιος ομάδα, και οι κόμβοι του Rotter που βρίσκονται μεταξύ του μείζονος και του ελάσσονος θωρακικού μυός [10]. Η λεμφική παροχέτευση, τα επιθηλιακά και μεσεγχυματικά κύτταρα αποτελούν την κύρια μεταστατική οδό εξάπλωσης του καρκίνου του μαστού.[11]

1.3 Παθοφυσιολογία και παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης του καρκίνου του μαστού:

Η ανάπτυξη και η ωρίμανση των κυττάρων αποτελούν φυσιολογικές διαδικασίες κατά την εμβρυογένεση, την ανάπτυξη, καθώς και κατά την αποκατάσταση και την ανακατασκευή των ιστών μετά από τραυματισμό. Η διαταραχή της ρύθμισης των διαδικασιών αυτών μπορεί να προκαλέσει αδυναμία ελέγχου της ανάπτυξης, της διαφοροποίησης και του αυτοπεριορισμού των κυττάρων. Στον άνθρωπο οι νεοπλασίες αποτελούν ένα φάσμα νόσων, που χαρακτηρίζονται από τη μη φυσιολογική κυτταρική ανάπτυξη και την ικανότητα των κυττάρων να διηθούν τους γειτονικούς ιστούς [14].

Ο μαστός είναι ένας εξειδικευμένος αδένας, που αναπτύσσεται στις γυναίκες μετά την ήβη από τους βασικούς πόρους που εκβάλλουν στις στήλες. Ο τελικός πόρος και τα ίδια τα κύτταρα που τον περιβάλλουν αποτελούν την μονάδα, από την οποία προέρχονται οι περισσότεροι όγκοι του μαστού. Ο μαζικός αδένας επηρεάζεται από τη μηνιαία διακύμανση των οιστρογόνων και της προγεστερόνης, αν και τόσο τα επιθηλιακά κύτταρα όσο και τα κύτταρα του στρώματος βρίσκονται επίσης υπό τον έλεγχο διαφόρων αυξητικών παραγόντων. Η υπερτροφία των επιθηλιακών κυττάρων του μ-

αστού, που παρατηρείται κατά την προωορρηκτική αύξηση της στάθμης των οιστρογόνων, καθώς και υπερπλασία που παρατηρείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, είναι παραδείγματα φυσιολογικών μεταβολών [11, 14].

Στα αρχικά στάδια από διαταραχή της ανάπτυξης και λόγω απώλειας του ελέγχου του κυτταρικού κύκλου ή εξαιτίας μη φυσιολογικής ανταπόκρισης στα ορμονικά ερεθίσματα ή στους αυξητικούς παράγοντες, μπορούν να προκληθούν καλοήθεις υπερπλαστικές διεργασίες, όπως η αδενωμάτωση. Αυτές οι μεταβολές από μόνες τους δεν σχετίζονται απαραίτητα με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Ωστόσο, αν συνυπάρχουν άλλοι παράγοντες κινδύνου, η πιθανότητα εκδήλωσης της νόσου αυξάνεται. Στοιχεία για τους πρώιμους παθογενετικούς μηχανισμούς του καρκίνου προέρχονται από τους διάφορους παράγοντες, που σχετίζονται με μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης του καρκίνου αυτού[14].

Ο καρκίνος του μαστού *in situ* είναι μία προδιηθητική βλάβη στην οποία παρατηρείται υπέρμετρος πολλαπλασιασμός και κακοήθης μορφολογία των κυττάρων, χωρίς όμως διήθηση της βασικής μεμβράνης. Για αυτόν τον λόγο, σε αυτό το στάδιο δεν ανευρίσκονται λεμφαδενικές και απομακρυσμένες μεταστάσεις, πιθανώς επειδή δεν έχει αναπτυχθεί ακόμα ο διηθητικός φαινότυπος. Ωστόσο, σε αυτό το στάδιο μπορεί να παρατηρηθούν ορισμένες μοριακές διαταραχές, όπως η υπερέκφραση ογκογονιδίων, οι μεταλλάξεις του ογκοκατασταλτικού γονιδίου p53, αν και οι μηχανισμοί, μέσω των οποίων επιδρούν αυτές οι διαταραχές, δεν είναι ακόμα γνωστοί.

Η παθοφυσιολογία του καρκίνου του μαστού υπογραμμίζει τον τρόπο με τον οποίο τα κύτταρα του στρώματος διευκολύνουν την ανάπτυξη και την επέκταση του όγκου. Μερικές φορές, στους όγκους του μαστού παρατηρείται πυκνή διήθηση από ινοβλάστες και συνδετικό ιστό (δερμοπλαστική αντίδραση). Η αντίδραση αυτή φαίνεται ότι προκαλείται μέσω διαλυτών παραγόντων, όπως ο TGFβ και ο αυξητικός παράγοντας που προέρχεται από τα αιμοπετάλια, οι οποίοι είναι γνωστό ότι εκκρίνονται από τα καρκινικά κύτταρα. Η αντίδραση που προκαλεί την ανάπτυξη ινώδους ιστού μπορεί να αποτελεί ένα μηχανισμό περιορισμού της ανάπτυξης του όγκου ή αντίθετα μπορεί να διευκολύνει την ανάπτυξη και τη μετανάστευση των καρκινικών κυττάρων. Η παραγωγή από τα κύτταρα του στρώματος της μεταλλοπρωτεάσης στρωμάτολυσίνη 3 προάγεται από αγνώστους διαλυτούς παράγοντες, από τους οποίους παράγονται τα καρκινικά κύτταρα του μαστού. Το ένζυμο αυτό, πιθανώς, παίζει πρωταρχικό ρόλο στην ικανότητα των καρκινικών κυττάρων να διαπερνούν τη βασική μεμβράνη ή να εισέρχονται στα αιμοφόρα και λεμφικά αγγεία. Αγγειογενείς παράγοντες μπορεί επίσης να προέρχονται από τα καρκινικά κύτταρα ή από τα

κύτταρα του στρώματος και να προάγουν τη μικρό αγγείωση, η οποία είναι απαραίτητη για την υποστήριξη της αναπτυσσόμενης αποικίας των καρκινικών κυττάρων στο μαστό ή σε άλλη μεταστατική εστία [14].

Από την υπερέκφραση του όγκου γονιδίου HER2/neu, που κωδικοποιεί τον υποδοχέα ενός αυξητικού παράγοντα, παρατηρείται αυξημένος ρυθμός ανάπτυξης του όγκου και πιο επιθετική κλινική συμπεριφορά. Αυτό σημαίνει ότι η υπερέκφραση του αντίστοιχου υποδοχέα κινητοποιεί τη διαδικασία κυτταρικής διαίρεσης σε υπέρμετρο βαθμό. Αυτό ίσως αποτελεί απάντηση στο φυσιολογικό συνδέτη του υποδοχέα ή μπορεί να είναι ανεξάρτητο από οποιοδήποτε εξωτερικό ερέθισμα. Από την απώλεια της έκφρασης του nm23, το οποίο κωδικοποιεί μία νουκλεοτιδική κινάση, η πιθανότητα μετάστασης είναι μεγαλύτερη, ενώ το ποσοστό επιβίωσης είναι μικρότερο. Επομένως, το γονίδιο αυτό είναι ογκοκατασταλτικό, μπορεί δηλαδή να συμπεριφέρεται ως αντιμεταστατικό γονίδιο, και η απώλεια της λειτουργικότητας του να προσδίδει μεγαλύτερη δυνατότητα διήθησης και μετάστασης, αν και ο ακριβής τρόπος λειτουργίας παραμένει άγνωστος. Κατά συνέπεια, η εξάπλωση των καρκινικών κυττάρων πέραν της βασικής μεμβράνης σε τοπικούς λεμφαδένες και σε απομακρυσμένα όργανα είναι αποτέλεσμα των ειδικών μεταβολών της κυτταρικής λειτουργίας. Η τάση του καρκίνου του μαστού να μεθίσταται σε συγκεκριμένα όργανα, όπως τα οστά, οι πνεύμονες και το ήπαρ μπορεί να είναι αποτέλεσμα μεμβρανικών πρωτεϊνών αναγνώρισης στα καρκινικά κύτταρα, τα κύτταρα του ιστού στόχου. Οι ιντεργκρίνες είναι μία τάξη ευρέως εκφραζομένων πρωτεϊνών πρόσφρυσης και αναγνώρισης και είναι δυνατόν να μεταβάλλονται στις νεοπλασίες συμβάλλοντας έτσι στη διηθητική ικανότητα των όγκων και στις απομακρυσμένες μεταστάσεις. Επιπλέον, για τη δυνατότητα μιας μεταστατικής εστίας να συνεχίσει να αναπτύσσεται σε κλινικά σημαντικό μέγεθος απαιτούνται και άλλες σημαντικές μεταβολές, από τις οποίες θα μπορούσαν να εξηγηθούν οι διαφορές στην κλινική πορεία του προχωρημένου καρκίνου μεταξύ διαφόρων τύπων όγκων και από ασθενή σε ασθενή[14].

Ένας παράγοντας κινδύνου είναι η μακροχρόνια λήψη υψηλών δόσεων οιστρογόνων, γεγονός το οποίο υποδηλώνει την υπέρμετρη δράση κάποιου μιτογόνου παράγοντα, όπως συμβαίνει και με τους άλλους καρκίνους. Η χρήση συνδυασμένης θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης με οιστρογόνα-προγεστερόνη (HRT) για τα συμπτώματα της εμμηνόπαυσης έχει ταξινομηθεί από το Διεθνές Κέντρο Έρευνας για τον Καρκίνο (IARC) του Ηνωμένου Βασιλείου ως αιτία του καρκίνου του μαστού, και η χρήση αποκλειστικά οιστρογονικής HRT έχει ταξινομηθεί ως πιθανή αιτία εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Εκτιμάται ότι περίπου το 3% των γυναικών που πάσχουν από καρκίνο του

μαστού στο Ηνωμένο Βασίλειο συνδέεται με τη χρήση HRT [15], ενώ μελέτες κοορτής έχουν δείξει ότι ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού είναι 55-100% υψηλότερος στους σημερινούς χρηστές θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης με οιστρογόνα-προγεστερόνης, σε σχέση με εκείνους που ποτέ δεν έλαβαν [16]. Σύμφωνα με τις ίδιες μελέτες, ο κίνδυνος καρκίνου του μαστού δεν σχετίζεται με τη χρήση HRT προ 5 ή περισσότερο ετών από την εμφάνιση ΚΜ και αυξάνεται με τη διάρκεια της χρήσης, καθώς και με τον δείκτη μάζας σώματος στο κάτω μέρος του κορμού [17]. Ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού δεν φαίνεται να αυξάνεται με τη λήψη φυτοοιστρογόνων σύμφωνα με μία μετα-ανάλυση, ωστόσο η αποτελεσματικότητα των φυτοοιστρογόνων για την ανακούφιση των συμπτωμάτων της εμμηνόπαυσης παραμένει ασαφής.[18] Η τρέχουσα ή πρόσφατη χρήση από του στόματος αντισυλληπτικών φαρμάκων έχει ταξινομηθεί από το Διεθνές Κέντρο Έρευνας για τον Καρκίνο (IARC) ως αιτία του καρκίνου του μαστού. Τα αντισυλληπτικά χάπια περιέχουν συνθετικές ορμόνες του φύλου, οι οποίες μπορούν να εξηγήσουν τη σχέση μεταξύ της χρήσης τους και τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού[15]. Σύμφωνα με μια μετα-ανάλυση, οι τρέχοντες χρήστες αντισυλληπτικών φαρμάκων έχουν περίπου 24% υψηλότερο κίνδυνο καρκίνου του μαστού σε σύγκριση με εκείνους που δεν έλαβαν ποτέ. Ωστόσο, οι καρκίνοι του μαστού στους πρώτους τείνουν να είναι λιγότερο προηγμένοι σε σχέση με τους μη χρήστες. Επίσης, ο σχετικός κίνδυνος καρκίνου του μαστού μειώνεται μετά τη διακοπή των αντισυλληπτικών φαρμάκων, έτσι ώστε 10 χρόνια μετά να μην υπάρχει κανένας κίνδυνος.[19]

Επιπρόσθετα, με τη μακροχρόνια λήψη υψηλών δόσεων οιστρογόνων, ο κίνδυνος του καρκίνου του μαστού για τις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση συνδέεται θετικά με τις κυκλοφορούσες συγκεντρώσεις οιστρογόνων και ανδρογόνων. Πολλοί παράγοντες κινδύνου της νόσου συνδέονται με υψηλότερα επίπεδα των ορμονών του φύλου, και για αυτό εκτιμάται ότι είναι ο μηχανισμός με τον οποίο συνδέονται οι παράγοντες κινδύνου με τη νόσο. Ισχυρότερη συσχέτιση βρέθηκε με το ΔΜΣ (οι συγκεντρώσεις όλων των ορμονών ήταν υψηλότερα σε παχύσαρκες γυναίκες από ό, τι στις γυναίκες με χαμηλό ΔΜΣ), με την ωοθηκεκτομή που συνδέθηκε με τα χαμηλά επίπεδα των ανδρογόνων, με το κάπνισμα και με τη κατανάλωση αλκοόλ συσχετίστηκε με μέτριες αυξήσεις σε όλες τις ορμόνες του φύλου [20]. Σε προ-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ο κίνδυνος καρκίνου του μαστού δεν συσχετίζεται σημαντικά με τα επίπεδα των οιστρογόνων, αλλά με τα επίπεδα της τεστοστερόνης, με τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου να είναι 56% μεγαλύτερος σε γυναίκες με τα υψηλότερα επίπεδα τεστοστερόνης ορού. [21]

Ορισμένοι παράγοντες που σχετίζονται με το αναπαραγωγικό ιστορικό των γυναικών τροποποιούν τα επίπεδα των ορμονών του φύλου και η μείωση της συνολικής έκθεσης των οιστρογόνων με τη σειρά της, να μπορεί να εξηγήσει εν μέρει τη σχέση μεταξύ των αναπαραγωγικών παραγόντων και του κινδύνου καρκίνου του μαστού. Ο θηλασμός έχει χαρακτηριστεί από το Αμερικανικό Ινστιτούτο Έρευνας για τον Καρκίνο (WCRF / AICR) ως προστατευτικός έναντι του ΚΜ, καθώς σχετίζεται με αυξημένη διαφοροποίηση των κυττάρων του μαστού και με χαμηλότερη έκθεση σε ενδογενείς ορμόνες του φύλου κατά τη διάρκεια της αμηνόρροιας που συνοδεύει τη γαλουχία. Επιπλέον, η ισχυρή μαζική επιθηλιακή απόπτωση στο τέλος του θηλασμού, θα μπορούσε να μειώσει τον κίνδυνο των κυττάρων για πιθανή βλάβη του DNA.[22] Σε αντίθεση με τον μητρικό θηλασμό, η πρόωμη εμμηναρχή αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού κατά 5% για κάθε χρόνο που εμφανίζεται νωρίτερα η πρώτη έμμηνος ρύση. Τέλος, ο κίνδυνος για καρκίνο του μαστού αυξάνεται κατά περίπου 3% για κάθε χρόνο, καθώς αυξάνεται η ηλικία της εμμηνόπαυσης. Συγκεκριμένα, οι μετα-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες (φυσική εμμηνόπαυση ή προκληθείσα μετά από χειρουργική επέμβαση) έχουν χαμηλότερο κίνδυνο καρκίνου του μαστού από ό, τι προ-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες της ίδιας την ηλικία [23].

Το θετικό οικογενειακό ιστορικό επηρεάζει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού, οποίος είναι περίπου δύο φορές υψηλότερος στις γυναίκες με ένα συγγενή πρώτου βαθμού με ΚΜ, σε σχέση με τις γυναίκες χωρίς συγγενείς πρώτου βαθμού με την ασθένεια. Ο κίνδυνος είναι ακόμα μεγαλύτερος για συγγενείς πρώτου βαθμού, που νοσούν σε ηλικία μικρότερη των 50. Οι ER-θετικοί ή ER-αρνητικοί καρκίνοι του μαστού σχετίζονται σε παρόμοιο βαθμό με το οικογενειακό ιστορικό [24, 25]. Πάνω από το 85% των γυναικών με ένα συγγενή πρώτου βαθμού με καρκίνο του μαστού δεν θα αναπτύξουν οι ίδιες τη νόσο [25]. Σύμφωνα με μελέτες, το 87% των γυναικών με καρκίνο του μαστού δεν έχουν συγγενείς πρώτου βαθμού με την ασθένεια [25]. Το στοιχείο ότι τα κληρονομούμενα γονίδια μπορούν από μόνα τους ή σε συνδυασμό με περιβαλλοντικούς παράγοντες αποτελεί βήματα-κλειδιά στην ανάπτυξη νεοπλασίας του μαστού. Περίπου το 25% των περιπτώσεων καρκίνου του μαστού υπάρχει κληρονομική προδιάθεση και από πολύ παλιά σε ορισμένα οικογενειακά δέντρα είχε παρατηρηθεί συρροή περιστατικών και αυτό οδήγησε στην εντόπιση κάποιων γονιδίων που θεωρήθηκαν υπεύθυνα για την προδιάθεση του καρκίνου του μαστού. Η εντόπιση αυτή έγινε με την διαδικασία της ανάλυσης σύνδεσης, κατά την οποία διαπιστώνεται ότι η ανάπτυξη του καρκίνου του μαστού σχετίζεται με ορισμένους δείκτες γνώστης χρωμοσωμικής εντόπισης. Στη συνέχεια, με τη βοήθεια της κλωνοποίησης θέσης αναγνωρίστηκαν

δύο διαφορετικά γονίδια, το BRCA1 και το BRCA 2. Οι κληρονόμοι με νέες μεταλλάξεις των γονιδίων αυτών φαίνεται ότι σχετίζονται με την έως και 80% μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού κατά τη διάρκεια της ζωής τους. Οι μεταλλάξεις στο BRCA1 ενοχοποιούνται επίσης για την προδιάθεση για καρκίνο των ωοθηκών, ενώ οι μεταλλάξεις στο BRCA 2 προκαλούν καρκίνο του μαστού και στους άνδρες. Και τα δύο αυτά γονίδια αποτελούν όγκοκατασταλτικά γονίδια, ώστε τα κύτταρα των όγκων του μαστού να περιλαμβάνουν τόσο την κληρονομούμενη διαταραχή στο ένα αλληλίο όσο και την αυτοσωμική απώλεια του εναπομείναντος αλληλίου. Ενώ οι σποραδικές μη οικογένειες περιπτώσεις του καρκίνου του μαστού σπάνια παρουσιάζουν μεταλλάξεις στο BRCA1, υπάρχουν προκαταρκτικά στοιχεία, που δείχνουν ότι και στις περιπτώσεις αυτές η πρωτεΐνη του BRCA1 δεν λειτουργεί φυσιολογικά πιθανώς λόγω διαταραχών σε πρωτεΐνες που αλληλεπιδρούν ή βοηθούν στην ωρίμανση του BRCA1 [14]. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε φορείς μεταλλάξεων BRCA μπορεί να τροποποιηθεί από άλλους παράγοντες, όπως το οικογενειακό ιστορικό (κίνδυνος καρκίνου του μαστού μεταξύ των φορέων μετάλλαξης BRCA2 είναι 70% υψηλότερος για κάθε συγγενή πρώτου βαθμού με καρκίνο του μαστού, ηλικίας 50 ετών και κάτω)[26, 27]. Ωστόσο, ο κίνδυνος καρκίνου του μαστού δεν σχετίζεται με τον καρκίνο του μαστού σε ένα θετό γονέα, και δεν μεταβάλλεται με το χρόνο από τη στιγμή που ένα μέλος της οικογένειας είχε διαγνωστεί, τονίζοντας την επίδραση γενετικών βιολογικών παραγόντων.[28]

Η αρχιτεκτονική, η πυκνότητα και η ιδιαίτερη μορφολογία των μαστών κάθε ασθενούς μπορεί να προδιαθέσει την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού. Η μελέτη της ανάπτυξης του μαστού οδήγησε στο συμπέρασμα ότι οι γαλακτοφόροι αδένες που καταλήγουν στη θηλή του μαστού και είναι η περισσότερο πιθανή τοποθεσία προέλευσης κακοηθειών του μαστού, αντιστοιχούν σε ένα συγκεκριμένο στάδιο ανάπτυξης του μαστικού παρεγχύματος (Lob 1). Επίσης, ο μαστός γυναικών που πάσχουν από τη συγκεκριμένη νόσο, συχνά εμφανίζει μια μέτρια ή έντονη ίνωση του μαστικού στρώματος, που αυξάνει τον κίνδυνο. Το εύρημα αυτό αποκτά ενδιαφέρον, καθώς οι συγκεκριμένες αδιαφοροποίητες δομές είναι περισσότερες σε αριθμό στον μαστό των άτοκων γυναικών, που διατρέχουν, με τη σειρά τους, υψηλότερο κίνδυνο να αναπτύξουν καρκίνο του μαστού [14, 29, 30]. Μετα-αναλύσεις, καθώς και συγκεντρωτικές αναλύσεις έχουν δείξει ότι ο κίνδυνος εμφάνισης της νόσου μειώθηκε κατά 7% για κάθε τόκο. Αυτό μπορεί να περιορίζεται σε ER / PR θετικούς όγκους καθώς και μονήρεις πολλαπλές κυήσεις. Συνολικά, οι γυναίκες που είχαν παιδιά εμφάνισαν 30% χαμηλότερο κίνδυνο καρκίνου του μαστού σε σχέση με τις άτοκες γυναίκες [31].

Επιπροσθέτως, το πρότερο ιατρικό ιστορικό των γυναικών μπορεί να μεταβάλλει τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου. Ορισμένοι τύποι καλοηθειών νόσου του μαστού συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού, καθώς οι μαστοί που εμφανίζουν καλοήθειες είναι περισσότερο επιρρεπείς στην εμφάνιση κακοηθειών του μαστού σε σχέση με τους υγιείς μαστούς [32]. Οι καλοήθειες παθήσεις του μαστού κατατάσσονται σε 3 γενικές ομάδες, με βάση τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων (πολλαπλασιαστική νόσος) ή/και την ύπαρξη μη φυσιολογικών κύτταρων ή τα πρότυπα κυτταρικής ανάπτυξης (ατυπία). Ορισμένα παραδείγματα μη πολλαπλασιαστικής νόσου είναι: η ίνωση, οι κύστες, η ήπια υπερπλασία του συνήθους τύπου, η αδένωση (μη σκληρυντική), ο φυλλοειδής όγκος (καλοήθης), τα ενιαία (μοναχικά) θηλώματα, η μαστίτιδα, οι καλοήθειες όγκοι (λίπωμα, αμαρτώματα, αιμαγγείωμα, αιμάτωμα, νευρίνωμα, αδеноμυοεπιθυλώμα) [33]. Ο κίνδυνος ΚΜ γενικά δεν αυξάνεται στις γυναίκες με μη πολλαπλασιαστική νόσο. Ωστόσο, ο κίνδυνος ΚΜ φαίνεται να αυξάνεται σε γυναίκες, που συνδυάζουν μη πολλαπλασιαστική νόσο και έναν συγγενή πρώτου βαθμού με καρκίνο του μαστού [34].

Η δεύτερη ομάδα καλοηθειών του μαστού είναι οι πολλαπλασιαστικές αλλοιώσεις χωρίς ατυπία, που συνδέονται με την ανάπτυξη των κυττάρων στους αγωγούς ή λοβία του ιστού του μαστού και μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο μιας γυναίκας να εμφανίσει ΚΜ από 1½ έως 2 φορές [33]. Ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού είναι περίπου τρεις φορές υψηλότερος στις γυναίκες με άτυπη υπερπλασία, σε σύγκριση με τις γυναίκες με μη-νεοπλασματική νόσο [34]. Το ιατρικό ιστορικών των ασθενών με καρκίνο του μαστού είναι ιδιαίτερος σημαντικό στις περιπτώσεις που εκείνοι έχουν νοσήσει στο παρελθόν από άλλους τύπους κακοηθειών. Σύμφωνα με μία μετανάλυση, ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού είναι οκτώ φορές μεγαλύτερος σε επιζώντες από λέμφωμα Hodgkin σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό [35]. Επίσης, ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού είναι 14% υψηλότερος σε επιζήσαντες από μελάνωμα και παρατηρείται επίσης αυξημένος και σε επιζώντες από αδenoκαρκινώμα του πνεύμονα, καρκίνο του εντέρου, καρκίνος της μήτρας, και χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία [36-38].

Εκτός από το προηγούμενο ιατρικό ιστορικό καλοηθειών ή κακοηθειών, διάφορα χρόνια νοσήματα και φαρμακευτικές αγωγές μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Η χρήση της διγοξίνης, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας, έχει ταξινομηθεί από το Διεθνές Κέντρο Έρευνας για τον Καρκίνο (IARC) ως πιθανή αιτία του καρκίνου του μαστού [39]. Συγκεκριμένα, ο κίνδυνος εμφάνισης του καρκίνου του

μαστού είναι 37% υψηλότερος χρήστες διγοξίνης, σε σύγκριση με όσους δεν έλαβαν ποτέ [40]. Επίσης, η χρήση διαιθυλοστιλβεστρολίου (DES) έχει ταξινομηθεί από το Διεθνές Κέντρο Έρευνας για τον Καρκίνο (IARC) ως αιτία του καρκίνου του μαστού, καθώς ο κίνδυνος εμφάνισης της νόσου είναι 27% υψηλότερος στις γυναίκες που έλαβαν DES κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης [39]. Επιπλέον, σύμφωνα με μετα-αναλύσεις, ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού είναι 10-23% υψηλότερος σε διαβητικές γυναίκες, σε σύγκριση με μη-διαβητικές γυναίκες. Η συσχέτιση αυτή μπορεί να περιορίζεται σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση και με διαβήτη τύπου II [41, 42]. Ακόμα, ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού είναι περίπου τρεις φορές μεγαλύτερος στις γυναίκες που πάσχουν από αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα, σύμφωνα με μια μετανάλυση [43]. Ωστόσο, ο κίνδυνος του καρκίνου του μαστού δεν σχετίζεται με τον υπερθυρεοειδισμό ή υποθυρεοειδισμό [43]. Τέλος, ο κίνδυνος εμφάνισης ΚΜ είναι 62-82% υψηλότερος σε γυναίκες με την υψηλότερη οστική πυκνότητα [44], καθώς σχετίζεται με υψηλότερη ισόβια έκθεση σε οιστρογόνα, που μπορεί να εξηγήσει εν μέρει τη σχέση μεταξύ της οστικής πυκνότητας και τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού [45].

Ο υψηλός ΔΜΣ, ο κεντρικός τύπος παχυσαρκίας και η αύξηση του σωματικού βάρους κατά τη διάρκεια της ενήλικου ζωής, έχουν χαρακτηριστεί από το Αμερικανικό Ινστιτούτο Έρευνας για τον Καρκίνο (WCRF / AICR) ως αιτία για τον μετά-εμμηνοπαυσιακό καρκίνο του μαστού [22]. Επίσης, το μεγαλύτερο βάρος γέννησης έχει χαρακτηριστεί από τον WCRF / AICR ως πιθανή αιτία του προ-εμμηνοπαυσιακού καρκίνου του μαστού. Το βάρος της γέννησης δεν σχετίζεται με τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού σε γυναίκες με δίδυμο αδερφό, οι οποίες είναι επίσης εκτεθειμένες σε αρσενικές ορμόνες του φύλου κατά την ενδομήτρια ζωή.[46, 47]

Εκτιμάται ότι το 9% των γυναικών με ΚΜ στο Ηνωμένο Βασίλειο συνδέονται με το υπερβολικό σωματικό βάρος [15]. Η αύξηση του λιπώδους ιστού σχετίζεται με υψηλότερα επίπεδα ορμονών του φύλου, τα οποία μπορεί να εξηγήσουν εν μέρει την σχέση μεταξύ σωματικού λίπους και του κινδύνου καρκίνου του μαστού [48]. Σύμφωνα με μία μετα-ανάλυση, ο καρκίνος του μαστού μεταξύ των μετά-εμμηνοπαυσιακών γυναικών είναι 15% συχνότερος σε εκείνες που είναι υπέρβαρες (δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) 25 - 29,9 Kg/m²) ή παχύσαρκες (ΔΜΣ 30+ Kg/m²), σε σχέση με τις νορμοβαρείς (ΔΜΣ 18,5 έως 24,9 Kg/m²). Η συγκεκριμένη σχέση αντιστράφηκε για τον κίνδυνο εμφάνισης προ-εμμηνοπαυσιακού καρκίνου του μαστού, αλλά δεν ήταν στατιστικά σημαντική [49].

Εκτός από τον ΔΜΣ, η περιφέρεια μέσης ως δείκτης της κεντρικής παχυσαρκίας, συσχετίζεται με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Μια μετα-ανάλυση έδειξε ότι οι μετα-εμμη-

νοπαυσιακές γυναίκες με τον υψηλότερο λόγο περιφέρειας μέσης προς περιφέρεια ισχύων, έχουν 50% υψηλότερο κίνδυνο εκδήλωσης της νόσου σε σχέση με εκείνες με χαμηλότερο λόγο WHR. Ωστόσο, ο συγκεκριμένος λόγος αντανακλά μάλλον την επίδραση του BMI, παρά μια συγκεκριμένη επίπτωση της κοιλιακής παχυσαρκίας [50, 51].

Το μεγαλύτερο επιτευχθέν, το ύψος κατά την ενήλικη ζωή έχει ταξινομηθεί από το Διεθνές Κέντρο Έρευνας για τον Καρκίνο (IARC) ως αιτία για τον μετά-εμμηνοπαυσιακό καρκίνο του μαστού και πιθανή αιτία για τον προ-εμμηνοπαυσιακό καρκίνο του μαστού [22]. Μεταξύ των μετά-εμμηνοπαυσιακών γυναικών, ο κίνδυνος καρκίνου του μαστού είναι 7-11% μεγαλύτερος ανά 5 εκατοστά αύξησης στο ύψος [52, 53]. Όσον αφορά τις προ-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες, δεν έχει βρεθεί σημαντική συσχέτιση με το ύψος [52, 53]. Ο μηχανισμός για τη σχέση μεταξύ του ύψους και του κινδύνου του καρκίνου του μαστού είναι ασαφής, αλλά είναι πιθανό ότι το ύψος είναι ένας δείκτης για την έκθεση σε άλλους παράγοντες κινδύνου (ίσως ορμονικούς) για την εμφάνιση του καρκίνου του μαστού [46].

Το κάπνισμα έχει ταξινομηθεί από το Διεθνές Κέντρο Έρευνας για τον Καρκίνο (IARC) ως πιθανή αιτία του καρκίνου του μαστού, με βάση τα μέχρι στιγμής δημοσιευμένα δεδομένα [22]. Το κάπνισμα συνδέεται με υψηλότερα επίπεδα των ορμονών του φύλου, τα οποία μπορεί να εξηγήσουν εν μέρει τη σχέση μεταξύ του καπνού και του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού [20]. Πιο αναλυτικά, ο κίνδυνος εμφάνισης της νόσου είναι 12% υψηλότερος σε τρέχοντες καπνιστές, και 9% υψηλότερος σε πρώην καπνιστές, πάντα σε σύγκριση με τους μη καπνιστές [54], ενώ αυξάνεται αναλογικά με την ποσότητα, τη διάρκεια, και την ηλικία έναρξης του καπνίσματος (ιδιαίτερα αρχίζοντας κάπνισμα πριν από την γέννα του πρώτου παιδιού) [55, 56]. Η επίδραση του καπνίσματος μπορεί να μειωθεί στον προ-εμμηνοπαυσιακό καρκίνο του μαστού και σε μη-παχύσαρκες γυναίκες [56, 57], ή σε γυναίκες χωρίς οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού και σε ER-θετικό καρκίνο του μαστού [58, 59]. Το παθητικό κάπνισμα φάνηκε να μην σχετίζεται με τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού, αν και τα αποτελέσματα είναι συγκεχυμένα [22].

Το γήρας αποτελεί έναν ακόμα παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου. Σύμφωνα με την Αμερικανική Αντικαρκινική Εταιρεία, περίπου 1 στα 8 κρούσματα διηθητικού καρκίνου του μαστού έχει αναπτυχθεί σε γυναίκες κάτω των 45. Περίπου τα 2/3 διηθητικού καρκίνου του μαστού αναπτυσσούνται σε γυναίκες 55 ετών και άνω. Η διαδικασία της γήρανσης είναι ο μεγαλύτερος παράγοντας κινδύνου για τον καρκίνο του μαστού. Το γήρας συνδέεται με περισσότερες γενετικές βλάβες (μεταλλάξεις) στο σώμα [31].

1.4 Ταξινόμηση των κακοήθων νεοπλασμάτων του μαστού

Τα κακοήθη νεοπλάσματα του μαστού ταξινομούνται αναλόγως της ιστογενετικής τους προελεύσεως και της βιολογικής τους συμπεριφοράς, που περιλαμβάνει το στάδιο της νόσου, (TNM, T= μέγεθος πρωτοπαθούς όγκου, N= προσβολή μασχαλιαίων λεμφαδένων, M= παρουσία ή όχι μεταστάσεων), το είδος των υποδοχέων στα καρκινικά κύτταρα, την παρουσία ή απουσία γονιδίων, όπως τα BRCA 1 και BRCA 2, τη διαφοροποίηση των καρκινικών κυττάρων, καθώς και άλλα ευρήματα, όπως τα κλινικά σημεία που εντοπίζονται στη φυσική εξέταση [7, 60].

1. Ιστογενετική ταξινόμηση κακοήθειας :

Η ιστολογική ταξινόμηση βασίζεται στην μικροσκοπική ανάλυση δειγμάτων βιοψίας. Υπάρχουν πολλά είδη ιστολογίας του καρκίνου, με βασικότερα τα αδеноκαρκινώματα και τα σαρκώματα. Ο πιο συνηθισμένος τύπος είναι τα αδеноκαρκινώματα στα επιθηλιακά κύτταρα των εκκριτικών λοβίων και των γαλακτοφόρων πόρων, και κυρίως της ληκύθου [7, 61]. Λιγότερο συχνοί είναι μη επιθηλιακοί καρκίνοι του μαστικού στρώματος (π.χ., το αγγειοσάρκωμα και τα πρωτογενή στρωματικά σαρκώματα), που αποτελούν λιγότερο από το 1% του συνόλου των καρκίνων του μαστού [8].

Εντός της μεγάλης ομάδας των καρκινωμάτων, υπάρχουν πολλοί διαφορετικοί τύποι καρκίνου του μαστού. Η πρώτη σημαντική διαφοροποίηση είναι μεταξύ των *in situ* (επί τόπια) και των διηθητικών καρκινωμάτων [62].

Ως καρκίνωμα *in situ* προσδιορίζεται ένα επιθηλιακό νεόπλασμα, το οποίο επιδεικνύει όλα τα χαρακτηριστικά των κακοήθων νεοπλασμάτων, αλλά δεν εμφανίζει μεταστατική ικανότητα μέσω αιμοφόρων αγγέλων και λεμφαγγείων, επειδή η επιθηλιακή βασική μεμβράνη παραμένει άθικτη. Η φάση της *in situ* αναπτύξεως μπορεί να διαρκέσει αρκετά έτη προτού να αρχίσει η διήθηση. Η χειρουργική αφαίρεση ενός καρκινώματος εγγυάται ίαση, μόνο σε αυτό το πολύ αρχικό στάδιο. Η ανίχνευση των καρκινωμάτων στο *in situ* στάδιο και των προδρόμων αυτών αλλοιώσεων, είναι ο

στόχος των προγραμμάτων πληθυσμιακού έλεγχου για το καρκίνωμα του τραχήλου της μήτρας, του μαστού και για καρκινώματα άλλων οργάνων [62, 63].

Ο διηθητικός καρκίνος του μαστού είναι μια ομάδα κακοήθων επιθηλιακών καρκινικών κύτταρων, που χαρακτηρίζονται από την ικανότητα τους να διηθούν γειτονικούς ιστούς, (π.χ. τον συνδετικό ιστό), και από μία αξιοσημείωτη δυνατότητα να εξαπλώνονται σε άλλες περιοχές του σώματος, όπως λεμφαδένες ή άλλα όργανα, με τη μορφή μεταστάσεων [7].

Τα τρία συνηθέστερα ιστοπαθολογικά είδη καρκίνου που αντιπροσωπεύουν συνολικά τα τρία τέταρτα περίπου των καρκίνων του μαστού είναι [63] :

-  Διηθητικό καρκίνωμα των γαλακτοφόρων πόρων (πορογενές καρκίνωμα) - το 55% των καρκίνων του μαστού [63]
-  Καρκίνωμα in situ των γαλακτοφόρων πόρων - 13% των καρκίνων του μαστού [63]
-  Διηθητικό καρκίνωμα των εκκριτικών λοβίων του μαστού (λοβιακό καρκίνωμα) - 5% των καρκίνων του μαστού [63]

2. Βιολογική ταξινόμηση

Η βιολογική ταξινόμηση περιλαμβάνει στοιχεία της συμπεριφοράς ενός νεοπλάσματος, όπως τον ιστολογικό βαθμό κακοήθειας (IBK-grade), την λεμφοκυτταρική αντίδραση, την έκφραση ορμονικών και άλλων υποδοχέων, τον βαθμό διηθητικής αναπτύξεως, και την διήθηση αγγείων, βάσει της οποίας μπορεί να εκτιμηθεί η πιθανότητα μεταστάσεων [11].

Διαφοροποίηση των καρκινικών κυττάρων (IBK-Grade)

Ο όρος διαφοροποίηση σημάνει τον βαθμό στον οποίο το κακόηθες νεόπλασμα ομοιάζει ιστολογικά στο κύτταρο ή στον ιστό προέλευσης του. Η έλλειψη διαφοροποίησης καλείται αναπλασία, θεωρείται σφραγίδα της κακοήθους εξαλλαγής και χαρακτηρίζεται από έναν αριθμό αλλαγών σε μορφολογικό επίπεδο [64]. Ο συγκεκριμένος τρόπος ταξινόμησης επικεντρώνεται

στην εμφάνιση των καρκινικών κυττάρων του μαστού σε σύγκριση με την εμφάνιση του φυσιολογικού ιστού του μαστού. Τα φυσιολογικά κύτταρα σε ένα όργανο όπως το στήθος, διαφοροποιούνται, που σημαίνει ότι λαμβάνουν συγκεκριμένα σχήματα και μορφές που αντικατοπτρίζουν τη λειτουργία τους ως μέρος αυτού του οργάνου. Τα καρκινικά κύτταρα χάνουν αυτή τη διαφοροποίηση. Στον καρκίνο, τα κύτταρα που διατάσσονται υπό κανονικές συνθήκες με μεθοδευμένο τρόπο για να σχηματίσουν τους γαλακτοφόρους αδένες, αποδιοργανώνονται και η κυτταρική διαίρεση γίνεται ανεξέλεγκτη, ενώ ταυτόχρονα οι πυρήνες των κυττάρων γίνονται λιγότερο ομοιόμορφοι [65]. Οι παθολογοανατόμοι κατατάσσουν τα καρκινικά κύτταρα ως καλώς διαφοροποιημένα, μετρίως διαφοροποιημένα και κακώς διαφοροποιημένα με τα τελευταία να έχουν τη χειρότερη πρόγνωση [64]. Η πρακτική σημασία αναγνώρισεως του τύπου του κακοήθους νεοπλασματος είναι οι διαφορετικές θεραπευτικές προσεγγίσεις (χειρουργικές ακτινοβολία, ορμονικές και χημειοθεραπευτικές), οι οποίες εφαρμόζονται σε κάθε περίπτωση [7].

Για τον διηθητικό καρκίνο του μαστού, ο προσδιορισμός του IBK βασίζεται στον σχηματισμό σωληνωδών βλαστών, στην πυρηνική πολυμορφία και στον αριθμό των μιτώσεων. Η εκτίμηση του IBK έγινε πιο αντικειμενική μετά από τροποποίηση του αρχικού συστήματος του Greenough από τους Patley και Scarff, πολύ αργότερα από τους Bloom και Richardson και πιο πρόσφατα από τους Elston και Ellis. Κάθε εκτιμώμενη παράμετρος βαθμολογείται από το 1-3 και το άθροισμα των τριών τιμών δημιουργεί ένα score με όρια τιμών 3-9, το οποίο κατατάσσει τα καρκινώματα ως καλά διαφοροποιημένα (grade 1): score 3-5, μετρίως διαφοροποιημένα (grade 2): score 6-7 και πτωχώς διαφοροποιημένα (grade 3): score 8-9 [65].

Stage	5-year Relative Survival Rate
0	100%
I	100%
II	93%
III	72%
IV	22%

Κλινική σταδιοποίηση της νόσου

Το σύστημα σταδιοποίησης του καρκίνου του μαστού βασίζεται στην κλινική ταξινόμηση των παραγόντων **TNM** (T-primary tumor/πρωτοπαθής όγκος, N-regional nodes/επιχώριοι λεμφαδένες, M-distant metastasis/απομακρυσμένες μεταστάσεις) [65, 66]. Ο βασικός σκοπός της στάσης είναι να περιγράψει την έκταση ή τη σοβαρότητα του

Σχήμα 2 :Ταξινόμηση της νόσου και η 5ετής επιβίωση βάση αυτής [12]

καρκίνου στον ασθενή, και να ομαδοποιήσει τους καρκίνους που έχουν παρόμοια πρόγνωση και θεραπεία [12]. Η σταδιοποίηση του καρκίνου του μαστού είναι μια πτυχή της ταξινόμησης του καρκίνου του μαστού που βοηθά στη κατάλληλη επιλογή θεραπείας, όταν συνεκτιμώνται ταυτόχρονα και άλλες πτυχές ταξινόμησης, όπως τα επίπεδα των υποδοχέων οιστρογόνων και προγεστερόνης στον καρκινικό ιστό, η εμμηνοπαυσιακή κατάσταση, και η γενική υγεία του ατόμου [66].

T- Οι τιμές του όγκου (TX, T0, Tis, T1, T2, T3 ή T4) εξαρτώνται από την αρχική θέση του καρκίνου που ανιχνεύεται στο στήθος. TX αναφέρεται σε ανικανότητα να εκτιμήσει αυτή η θέση. Το Tis αναφέρεται σε DCIS, DCIS, και η νόσος του Paget, το T4d αναφέρεται σε φλεγμονώδη καρκίνο του μαστού.

N-Λεμφαδένες - Οι τιμές των λεμφαδένων (NX, N0, N1, N2 ή N3) εξαρτώνται από τον αριθμό, το μέγεθος και τη θέση του καρκίνου του μαστού σε διάφορους περιφερειακούς λεμφαδένες, όπως οι μασχαλιαίοι λεμφαδένες, οι υποκλείδιοι λεμφαδένες και οι εσωτερικοί μαστικοί λεμφαδένες. Οι συγκεκριμένες τιμές χωρίζονται σε τρία επίπεδα ανάλογα με τη ανατομική θέση στο σώμα. [66]

M-Μεταστάσεις – Οι δείκτες (MX, M0 και M1) αναφέρονται αντίστοιχα ελλείψει επαρκών πληροφοριών, την επιβεβαίωση την απουσία ή την παρουσία των καρκινικών κυττάρων του μαστού σε χώρους εκτός από το στήθος και στους περιφερειακούς λεμφαδένες.[65]

Ο αντίκτυπος των διαφόρων σταδίων στην επιβίωση από τη νόσο μπορεί να εκτιμηθεί στο Σχήμα 2, που δημοσιεύθηκε το 2007, το οποίο δείχνει την παρατηρούμενη 5-ετή συνολική επιβίωση σε πάνω από 50.000 ασθενείς. Τα δεδομένα αυτά είναι ιστορικά, δεν δείχνουν την επίδραση των σημαντικών συγχρητικών παραγόντων, όπως των υποδοχέων οιστρογόνων (ER) ή την κατάσταση του υποδοχέα HER2 / neu, και δεν αντικατοπτρίζει την απόκριση σε νεότερες θεραπείες.[67]

Είδος των υποδοχέων που εκφράζονται στα καρκινικά κύτταρα

Από τις αρχές της δεκαετίας του 1960, όταν τα ραδιοσημασμένα οιστρογόνα παρατηρήθηκαν για πρώτη φορά ότι συγκεντρώνονται κατά προτίμηση σε οιστρογονικά όργανα-στόχους

(παρατηρήσεις που συνέβαλαν στην υπόθεση ότι υπήρχαν υποδοχείς οιστρογόνων (ER)) έχει καταστεί σαφές ότι πολλοί διαφορετικοί ανθρώπινοι καρκίνοι του μαστού εξαρτώνται από τα οιστρογόνα για την ανάπτυξή τους [68]. Οι δύο κύριες στεροειδείς ορμόνες φύλου των γυναικών, τα οιστρογόνα και η προγεστερόνη, έχουν παρατηρηθεί να επάγουν με διάφορους τρόπους την ανάπτυξη του καρκίνου του μαστού. Η κύρια μορφή των οιστρογόνων που παράγεται στην ωοθήκη και στα επινεφριδία είναι η 17-β- οιστραδιόλη (E2), και αυτή η ορμόνη φαίνεται να δρα αποκλειστικά μέσω οιστρογονικών υποδοχέων στον καρκίνο του μαστού. Οι δύο βασικές υποθέσεις που προσπαθούν να εξηγήσουν τις ογκογόνες δράσεις των οιστρογόνων: (i) γονιδιοτοξικές επιδράσεις των μεταβολιτών οιστρογόνου μέσω παραγωγής ριζών (εκκινητή) και (ii) οι ορμονικές ιδιότητες του οιστρογόνου να επάγει τον πολλαπλασιασμό των καρκίνων, καθώς και οι προκαρκινικές κύτταρα (επαγωγέας)[69].

Υπάρχουν δύο διαφορετικοί τύποι υποδοχέων οιστρογόνων υπάρχουν, άλφα (α) και βήτα (β) (ER-α και ER-β αντίστοιχα). Διάφοροι ιστοί εκφράζουν αυτούς τους υποδοχείς με τον μαστό, τις ωοθήκες και το ενδομήτριο να εκφράζουν ER-α, ενώ οι νεφροί, ο εγκέφαλος, οι πνεύμονες και διάφορα άλλα όργανα εκφράζουν ER-β [69]. Και οι δύο υπότυποι ER φέρουν έναν τομέα δέσμευσης DNA και υπάρχουν στον πυρήνα και στο κυτοσόλιο.

Όταν το οιστρογόνο εισέρχεται στο κύτταρο, αυτό δεσμεύει το ER και το σύμπλοκο μεταναστεύει στον πυρήνα και οδηγεί στην παραγωγή των πρωτεϊνών της μεταγραφής. Ως εκ τούτου, λόγω των πολλαπλασιαστικών ιδιοτήτων των οιστρογόνων, η κυτταρική διέγερση που επάγεται μπορεί να έχει αρνητικές συνέπειες σε ασθενείς που εκφράζουν μεγάλες ποσότητες αυτών των υποδοχέων ενδοκυτταρικά [69]. Η συντριπτική πλειοψηφία των μελετών συναινούν στο ότι τα οιστρογόνα δρουν κυρίως μέσω του συμβατικού υποδοχέα οιστρογόνων, ER-α, για την επαγωγή της ανάπτυξης των καρκινικών κυττάρων [70]. Αυτός ο υποδοχέας εκφράζεται σε ιδιαίτερα μεγάλο αριθμό στα ανθρώπινα επιθηλιακά κύτταρα του μαστού, ενώ περίπου τα δύο τρίτα των ανθρώπινων καρκίνων του μαστού που προκύπτουν από μεταλλαγμένα επιθηλιακά κύτταρα [70]. Η σύνδεση της E2 με τον ER-α πραγματοποιείται επίσης σε κάποιο βαθμό στο στρώμα που περιβάλλει το μαστό και τα καρκινικά επιθηλιακά κύτταρά του, προτείνοντας έναν τρόπο αποκρινούς δράσης πέρα από την άμεση δράση των στεροειδών ορμονών του φύλου στα καρκινικά κύτταρα [68].

Η κατανόηση των μηχανισμών δράσης των υποδοχέων ER είναι επομένως σημαντική για την κατανόηση της βιολογίας του καρκίνου του μαστού. Η δράση των υποδοχέων ER εκδηλώνεται είτε μέσω της απόκριση της σύνδεσης τους με την E2 ή μέσω ενεργοποίησης από την αυξητική ορμόνη που φωσφορυλιώνει τον υποδοχέα ER και δεν απαιτεί την παρουσία οιστραδιόλης (E2) [68]. Οι μεταβολίτες των οιστρογόνων μπορούν επίσης να συμβάλλουν στην ανάπτυξη του καρκίνου του μαστού και αυτό το πιο συχνά συμβαίνει μέσω ενεργοποίησης των ER. Στις περισσότερες μορφές καρκίνου του μαστού οι ER-α είναι οι κυρίαρχοι υποδοχείς. Ωστόσο, είναι σαφές ότι ένας μικρός αριθμός ER-β είναι επίσης παρών και συσχετίζεται με αντίσταση στην ταμοξιφένη [71]. Οι υποδοχείς ER-α εντοπίζονται στην κυτταροπλασματική μεμβράνη και στο κυτταρόπλασμα, από το οποίο μεταναστεύουν και οδηγούνται στον πυρήνα του κυττάρου όπου δρουν σαν μεταγραφικοί παράγοντες [68].

Μια δεύτερη στεροειδής γυναικεία ορμόνη είναι η προγεστερόνη (P), που κατά κύριο λόγο σχηματίζεται στις ωοθήκες και στα επινεφρίδια και δεσμεύεται σε δύο γνωστές ισομορφές υποδοχέων (PR-A και PK-B), που είναι προϊόντα ενός μόνο γονιδίου και εκφράζονται διαφορεικά σε ιστούς στόχους. Η αναλογία και η μοναδική έκφραση των δύο ισομορφών σε διακριτούς τύπους κυττάρων καθορίζουν την ορμονική απόκριση, ενώ οι συγκεκριμένοι υποδοχείς μεταναστεύουν στον πυρήνα και δρουν ως μεταγραφικοί παράγοντες ως απόκριση με τη σύνδεση στον προσδέτη [68].

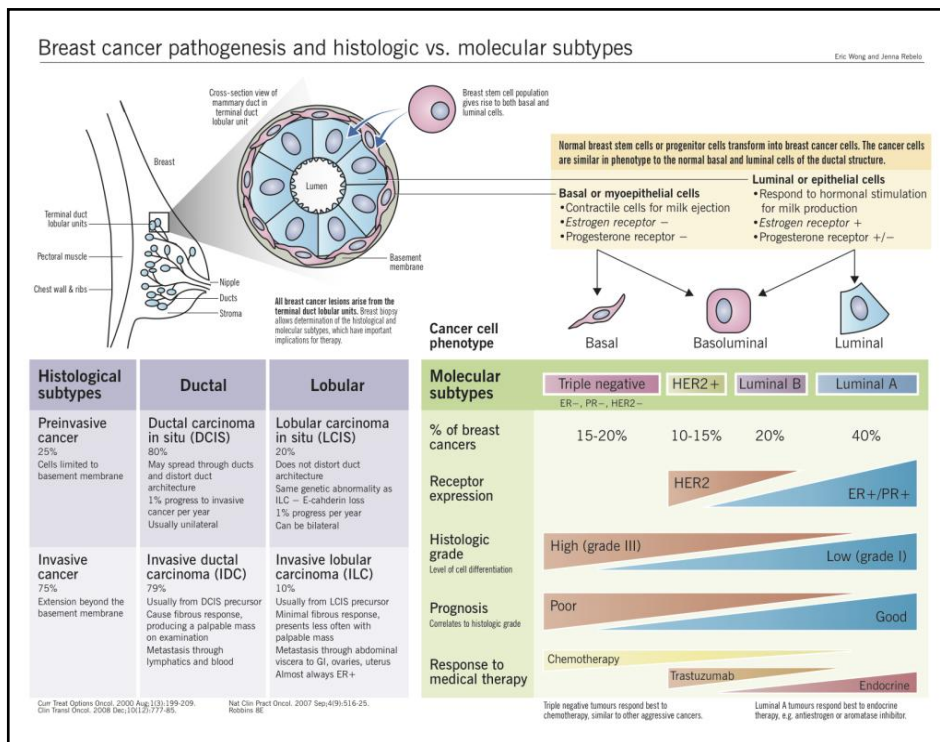
Η ταυτοποίηση του ανθρώπινου επιδερμικού υποδοχέα HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) ως ογκογονίδιο που εμπλέκεται στην παθογένεση του 20-25% περίπου των καρκίνων του μαστού είχε ως αποτέλεσμα την περιγραφή μιας νέας υποομάδας. Ο μηχανισμός της καρκινογένεσης παραμένει σε μεγάλο βαθμό άγνωστος, αλλά η υπερέκφρασή του συνδέεται με την ταχεία ανάπτυξη του όγκου, τη σύντομη επιβίωση, τον αυξημένο κίνδυνο υποτροπής μετά από χειρουργική επέμβαση, και την κακή απόκριση σε συνηθισμένους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες [69]. Η υποομάδα αυτή είναι αρκετά διαφορετική και ως προς την πρόγνωση και ως προς την θεραπεία, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη νέων στοχευόμενων θεραπειών έναντι του HER2. Οι μισοί περίπου ασθενείς που είναι θετικοί στον HER2 εμφανίζουν επιπλέον ορμονικούς υποδοχείς, καθιστώντας την θεραπευτική αγωγή πολύ-επίπεδη.[72]

Το είδος των υποδοχέων αποτελεί μέθοδο ταξινόμησης των διαφόρων τύπων καρκίνων [73]. Τα καρκινικά κύτταρα του μαστού είναι δυνατόν να έχουν ή να μην έχουν πολλούς διαφορετικούς τύπους υποδοχέων, με τους τρεις σημαντικότερους να είναι: ο οιστρογονικός υποδοχέας (ER), ο υποδοχέας προγεστερόνης (PR), και HER2 (human epidermal growth factor receptor 2). Τα κύτταρα, με ή χωρίς αυτούς τους υποδοχείς που ονομάζεται ER θετικά (ER +), ER αρνητικά (ER-), PR θετικό (PR +), PR αρνητικό (PR-), HER2 θετικό (HER2 +), και HER2 αρνητικό (HER2-). Τα κύτταρα με κανένα από αυτούς τους υποδοχείς ονομάζονται βασικοκυτταρικό-ομοειδή ή τριπλά αρνητικά [73].

Η συμβολή των καινοτόμων μοριακών τεχνικών, όπως οι μικροσυστοιχίες έκφρασης, οδήγησε σε ένα είδος ταξινόμησης μοριακού υποτύπου, που βασίζεται στο είδος των υποδοχέων και ταξινομούν τον καρκίνο του μαστού σε διάφορες εννοιολογικές μοριακές τάξεις που έχουν διαφορετική πρόγνωση και μπορούν να έχουν διαφορετικές απαντήσεις σε συγκεκριμένες θεραπείες. [34] Οι προτεινόμενοι μοριακοί υπότυποι περιλαμβάνουν:

- 👤 Βασικοκυτταρικό-όπως: EK-, PR-και HER2-, που ονομάζονται επίσης τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού (TNBC). Οι περισσότεροι καρκίνοι του μαστού BRCA1 είναι TNBC.[72]
- 👤 Luminal A: ER + και χαμηλής κυτταρικής διαφοροποίησης
- 👤 Luminal B: ER + αλλά συχνά υψηλής κυτταρικής διαφοροποίησης
- 👤 Luminal EK- / AR +: Πρόσφατα εντοπίστηκαν υποτύποι ανταποκρίνεομενοι σε ανδρογόνα που είναι ευαίσθητοι σε αντι ορμονική θεραπεία με βικαλουταμίδη
- 👤 EKBB2 / HER2 +: με θετικό δυναμικό πολλαπλασιασμού και χαμηλή διαφοροποίηση
- 👤 Normal Breast Like: όγκοι που προσομοιάζουν στη γονιδιακή έκφραση τον φυσιολογικό μαστό.[72]

Ταξινόμηση με βάση το DNA



Σχήμα 3: Παθογένεση του καρκίνου του μαστού και οι ιστολογικοί-μοριακοί υπότυποι

Η κατανόηση των ειδικών λεπτομερειών ενός συγκεκριμένου καρκίνου του μαστού μπορεί να περιλαμβάνει την εξέταση του DNA ή RNA του καρκινικού κυττάρου με αρκετές διαφορετικές προσεγγίσεις στο εργαστήριο. Οι ειδικές μεταλλάξεις του DNA ή της έκφρασης των γονιδίων που ανιχνεύονται στα καρκινικά κύτταρα μπορεί να οδηγήσουν στην επιλογή των θεραπειών, είτε με τη στόχευση σε αυτές στις αλλαγές, ή μέσω πρόβλεψης αυτών των μεταλλάξεων για το ποιες θεραπείες είναι πιο αποτελεσματικές.

Ορισμένα ειδικά γονίδια όπως τα p53, NME1, BRCA και PIK3CA / Akt μπορεί να σχετίζονται με την ανταπόκριση των καρκινικών κυττάρων στη φαρμακοθεραπεία. Οι BRCA1 και BRCA2 πολυμορφισμοί μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο για καρκίνου του μαστού. Το 5-10% των περιπτώσεων καρκίνου του μαστού θεωρούνται ότι συνδέονται άμεσα με την κληρονομική των μεταλλάξεων των γονιδίων BRCA1 ή BRCA2. Οι γυναίκες που φέρουν μεταλλάξεις στα BRCA1 / 2 γονίδια έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού κατά 50-80%. Το γονίδιο BRCA1 βρίσκεται στο χρωμόσωμα 17q21 και έχει χαρακτηριστεί ως ογκοκατασταλτικό γονίδιο. Λειτουργεί ως πλειοτροπική πρωτεΐνη επιδιόρθωσης βλαβών του DNA και η μετάλλαξη του συνδέεται με τον

βασικό φαινότυπο του καρκίνου του μαστού, με τον καλής διαφοροποίησης III υπότυπο, με υψηλή μιτωτική δραστηριότητα και τα τριπλά αρνητικά (ER / PR / HER2) καρκινώματα.

Το γονίδιο BRCA2 βρίσκεται στο χρωμόσωμα 13q12 και επίσης ταξινομείται ως ογκοκατασταλτικό γονίδιο, αν και δεν είναι ομόλογο με το γονίδιο BRCA1. Ωστόσο, μπορεί να συζευχτεί με το BRCA1 και να συμμετάσχουν μαζί σε μονοπάτια απόκρισης της βλάβης του DNA. [74] Οι μεταλλάξεις του BRCA2 συνδέονται με καρκινώματα του μαστού που είναι ER και PR θετικά [75].

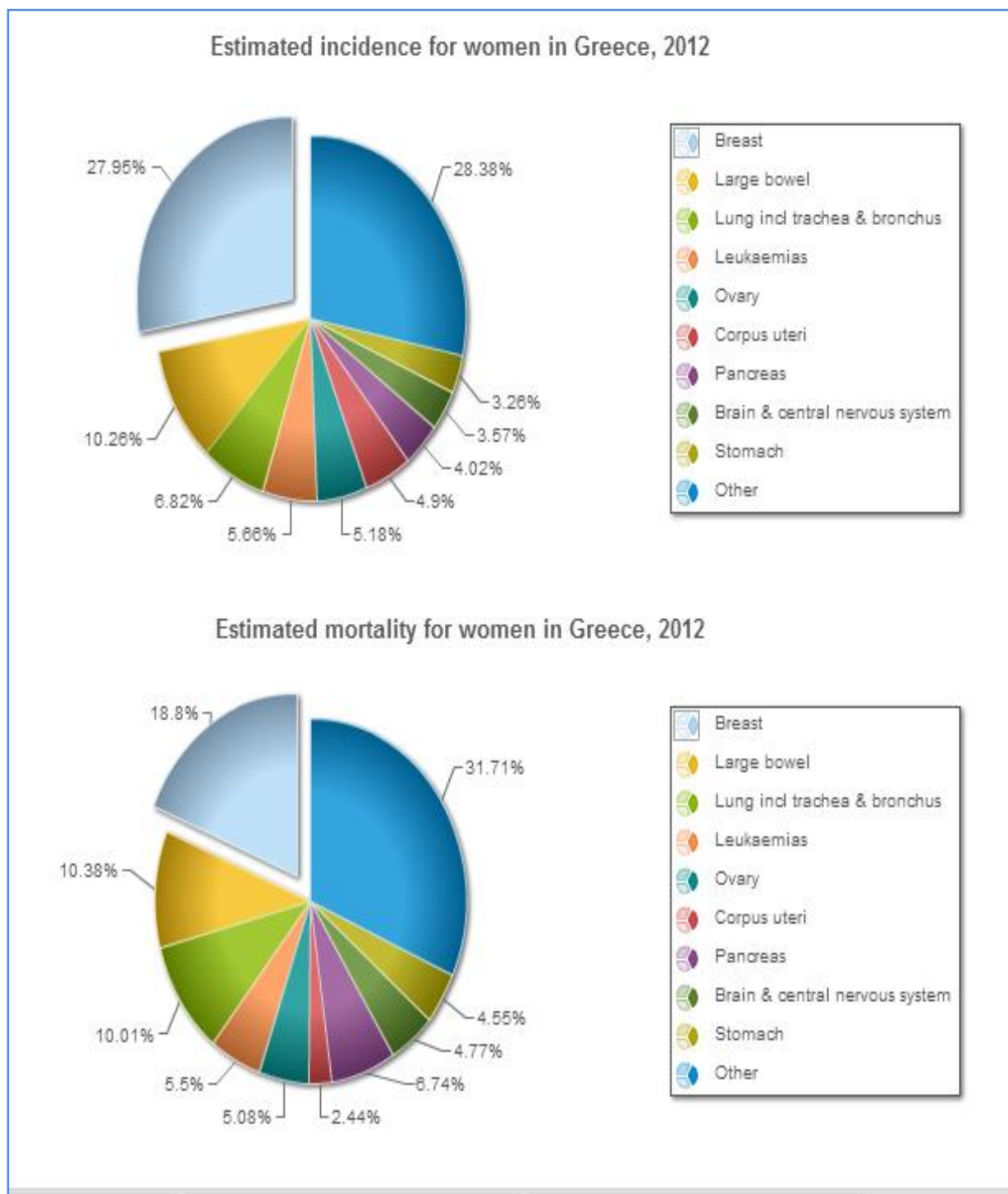
Τα κύτταρα που στερούνται τα BRCA1 / 2 είναι πολύ πιο ευαίσθητα στην ιονίζουσα ακτινοβολία, υποδηλώνοντας ένα ρόλο για τα BRCA1 / 2 στην απόκριση βλάβης του DNA (DDR), ειδικά στην αποκατάσταση από δίκλωνα σπασίματα (DSB), η οποία είναι η κύρια βλάβη που προκαλείται από την ιονίζουσα ακτινοβολία [75, 76].

1.5 Επιδημιολογία της νόσου:

Ο καρκίνος του μαστού είναι ένας από τα πιο συνηθισμένους τύπους καρκίνου στους ανθρώπους. Βάσει δεδομένων που δημοσιεύτηκαν το 2013, αποτελεί περίπου το ένα τέταρτο όλων των μορφών καρκίνων που προσβάλλουν τις γυναίκες σε παγκόσμιο επίπεδο και το 27% του συνόλου των κακοηθειών που προσβάλλουν τον πληθυσμό στις αναπτυγμένες χώρες που ακολουθούν έναν δυτικό τρόπο ζωής. Το Αμερικανικό Αντικαρκινικό Ινστιτούτο έχει εκτιμήσει ότι μία στις 8 γυναίκες που γεννιούνται σήμερα στην Αμερική θα εμφανίσει καρκίνο του μαστού κάποια στιγμή στη ζωή της. Ο καρκίνος του μαστού μπορεί επίσης να εμφανιστεί σε άνδρες, αλλά είναι περισσότερο από 100 φορές συχνότερος στις γυναίκες [77].

Ο επιπολασμός της νόσου στις γυναίκες αυξάνεται παγκοσμίως από 18% του συνόλου το 2000, στο 25% το 2013 [78]. Μάλιστα στις ΗΠΑ, η συχνότητα του καρκίνου του μαστού αναμένεται να αυξηθεί κατά τουλάχιστον 50% μέχρι το 2030 [79].

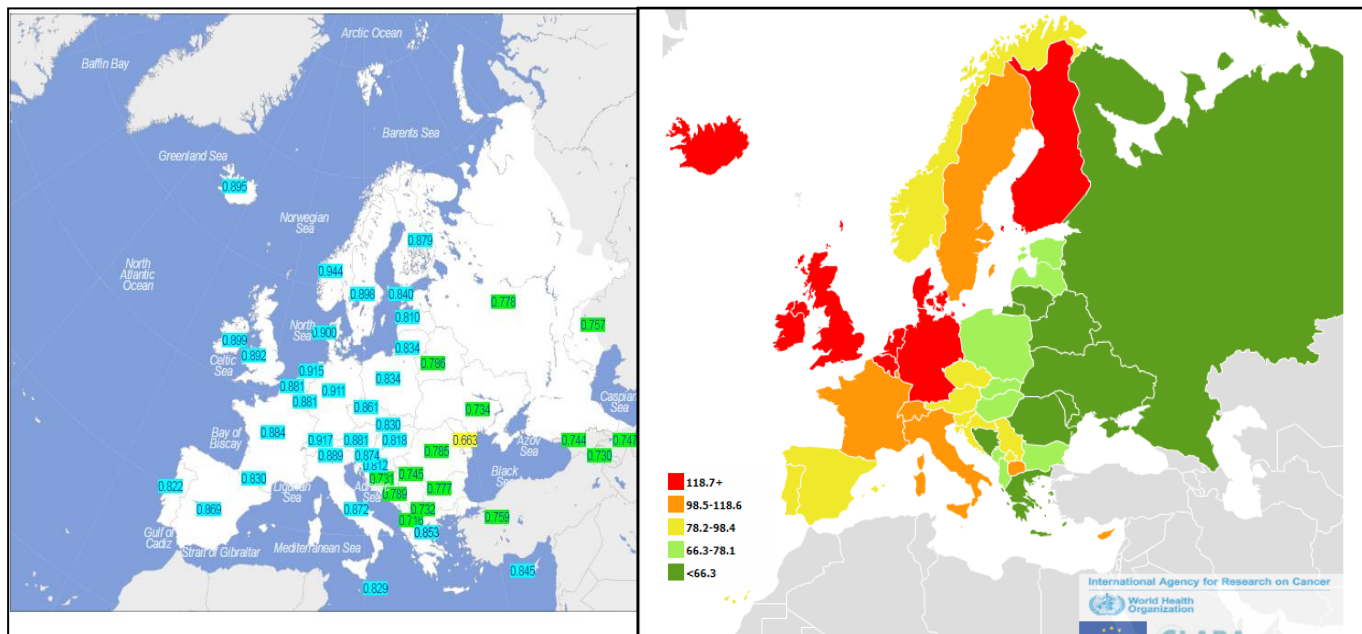
Στην Ελλάδα ο καρκίνος του μαστού εμφανίζει την μεγαλύτερη επίπτωση και θνησιμότητα μεταξύ όλων των μορφών καρκίνου που προσβάλλουν τις γυναίκες, (27.95% και 18.8% αντίστοιχα, συνεκτιμώντας την ηλικία των ασθενών), ενώ η συχνότητα της νόσου στην Ελλάδα τα επόμενα 3 και 5 χρόνια αναμένεται να αυξηθεί στο 38.42% και 40.63% αντίστοιχα [2].



Σχήμα 4: Ο επιπολασμός και η θνησιμότητα εξαιτίας διαφόρων τύπων καρκίνου σε γυναίκες στην Ελλάδα [2]

Σύμφωνα με δεδομένα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας που δημοσιεύτηκαν το 2013, ο επιπολασμός της νόσου στην Ευρώπη ακολουθεί έναν συγκεκριμένο γεωγραφικό πρότυπο. Υψηλά ποσοστά εμφάνισης καταγράφηκαν στις χώρες της Δυτικής Ευρώπης, ιδίως στο Βέλγιο, στη Γαλλία και στην Ολλανδία και στη Βόρεια Ευρώπη, ιδιαίτερα στο Ηνωμένο Βασίλειο και στις σκανδιναβικές χώρες, Δανία, Ισλανδία και Φινλανδία. Συγκριτικά, τα ποσοστά εμφάνισης στις χώρες της Νότιας και Ανατολικής Ευρώπης, όπως στην Ελλάδα, στην Ουκρανία και στη Μολδαβία ήταν πολύ χαμηλότερα [2]. Σε παγκόσμιο επίπεδο, η πιο ταχεία αύξηση της νόσου παρατηρείται στις αναπτυσσόμενες χώρες, όπου ο κίνδυνος καρκίνου του μαστού ήταν ανέκαθεν χαμηλός σε σχέση με τις δυτικές χώρες. Η αύξηση αυτή έχει ευρέως αποδοθεί στην "δυτικοποίηση" του τρόπου ζωής [80].

Για την καλύτερη κατανόηση της επιδημιολογίας του καρκίνου του μαστού είναι δόκιμη η εκτίμηση του ρόλου του Δείκτη Ανθρώπινης Ανάπτυξης (HDI). Ο HDI είναι ένας σύνθετος στατιστικός δείκτης που συνεκτιμά το προσδόκιμο ζωής, την εκπαίδευση, καθώς και το εισόδημα ανά κάτοικο και χρησιμοποιείται για την κατάταξη των χωρών σε τρία επίπεδα ανθρώπινης ανάπτυξης. Ένας υψηλότερος HDI συνεπάγεται με μεγαλύτερο προσδόκιμο ζωής κατά τη γέννηση, μεγαλύτερη περίοδο εκπαίδευσης και υψηλότερο κατά κεφαλήν εισόδημα [81]. Η μακροζωία μετριέται με το προσδόκιμο ζωής κατά τη γέννηση, το μορφωτικό επίπεδο με τα χρόνια της εκπαίδευσης, καθώς και το κατά κεφαλήν εισόδημα με το Ακαθάριστο Εθνικό Προϊόν (ΑΕΠ) ανά κάτοικο [82]. Μελετώντας τις χώρες από την άποψη του HDI, η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης της νόσου παρατηρείται σε περιοχές με πολύ υψηλή ανάπτυξη, όπως για παράδειγμα το Βέλγιο, και η χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης καταγράφεται στις χώρες με μέτρια ανθρώπινη ανάπτυξη. Δεν υπήρξε συσχέτιση μεταξύ της επίπτωσης και της θνησιμότητας από τον καρκίνο, ενώ οι ερευνητές προτείνουν διάφορους μηχανισμούς για το συγκεκριμένο φαινόμενο όπως η αστικοποίηση, ο Δυτικός τρόπος ζωής και η εκπαίδευση των γυναικών [82].



■ High Human Development ■ Medium Human Development,
■ Very High Human Development.

Σχήμα 5: Ο Δείκτης Ανθρώπινης Ανάπτυξης για την Ευρώπη (U.N.D. 2012) και ο επιπολασμός του καρκίνου του μαστού στις ίδιες χώρες (W.H.O. 2012)

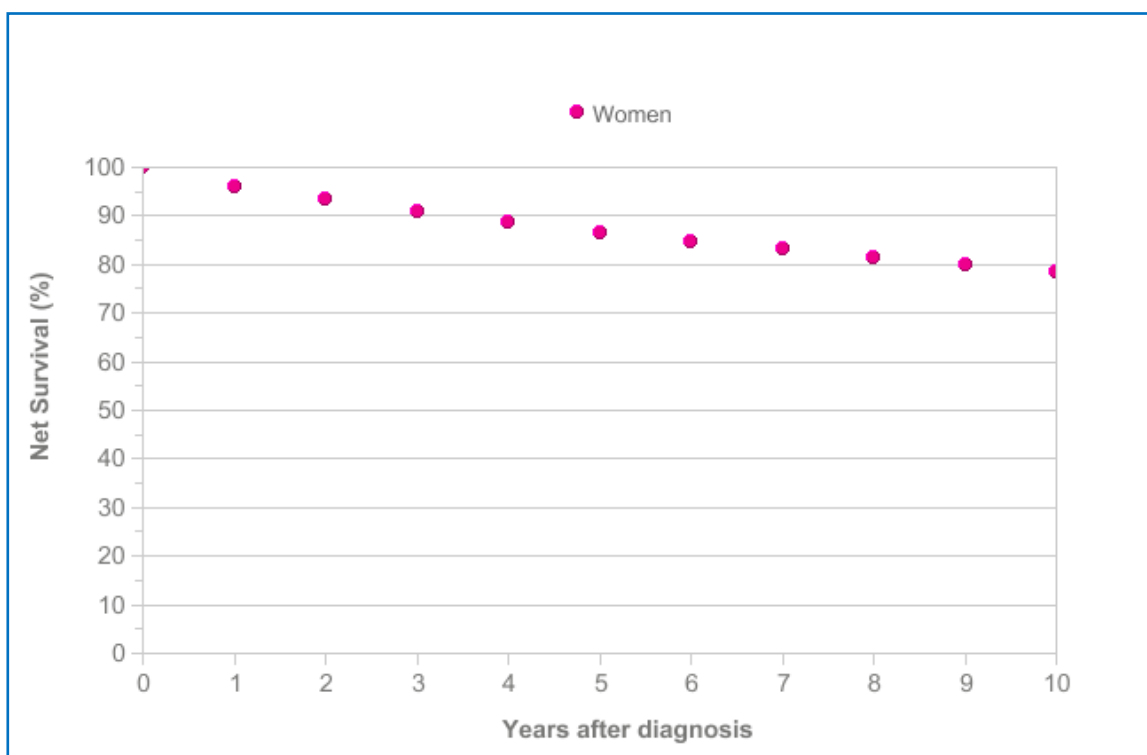
Ο χρόνος επιβίωσης αναφέρεται στη χρονική περίοδο που μεσολαβεί μεταξύ διάγνωσης από τη νόσο και του θανάτου και αναφέρεται στην πιθανότητα ο ασθενής να επιβιώσει μέσα σε μία συγκεκριμένη χρονική περίοδο (π.χ., 5 έτη) μετά την ημερομηνία της διάγνωσης. Ωστόσο, δεν προκαλούνται όλοι οι θάνατοι από το δεδομένο καρκίνο. Άλλες αιτίες εκτός από τον καρκίνο μειώνουν τον παρατηρούμενο χρόνο επιβίωσης και μπορούν να περιπλέξουν τη σύγκριση μεταξύ των ομάδων του πληθυσμού με διαφορετικές πιθανότητες θανάτου [80].

Όπως συμβαίνει με τις περισσότερες μορφές καρκίνου, η επιβίωση τον καρκίνο μαστού των γυναικών βελτιώνεται. Σύμφωνα με δεδομένα για το Ηνωμένο Βασίλειο, η καθαρή επιβίωση από τον καρκίνο του μαστού στις γυναίκες αυξήθηκε από το 82% κατά τη διάρκεια του 1971-1972, στο 96% κατά τη διάρκεια του 2010-2011 στην Αγγλία και την Ουαλία [83].

Η επιβίωση από τη νόσο εξαρτάται επίσης από το στάδιο της νόσου, στο οποίο γίνεται η πρώτη διάγνωση αλλά και από την ηλικία των ασθενών, με τη πενταετή επιβίωση για τις γυναίκες με καρκίνο του μαστού να εμφανίζει μία ασυνήθιστη συσχέτιση με την ηλικία. Η επιβίωση αυξάνει

σταδιακά από την ηλικία των 15-39 και μεγιστοποιείται σε γυναίκες ηλικίας μεταξύ 50 και 69. Στην συνέχεια, η επιβίωση πέφτει, φθάνοντας στο χαμηλότερο σημείο σε γυναίκες ηλικίας 80-99 [83].

Συνολικά, η επιβίωση του καρκίνου του μαστού εξακολουθεί να μειώνεται πέραν των πέντε ετών μετά τη διάγνωση. Το 78% των γυναικών προβλέπεται ότι θα επιβιώσουν της νόσου τους για δέκα χρόνια ή περισσότερο, όπως φαίνεται από την καθαρή επιβίωση σε συνάρτηση με την ηλικία, όπως καταγράφηκε για τους ασθενείς που διαγιγνώσκονται με καρκίνο του μαστού κατά τη διάρκεια 2010-2011 στην Αγγλία και την Ουαλία [83].



***Σχήμα 6:** Net Survival up to Ten Years after Diagnosis, Adults (Aged 15-99), England and Wales[83]*

1.6 Διατροφή και Καρκίνος του μαστού:

Η διατροφή ως πιθανός παράγοντας κινδύνου αλλά και ως προστατευτικός παράγοντας, έχει κεντρίσει το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας. Το Αμερικανικό Ινστιτούτο Έρευνας για τον Καρκίνο (WCRF / IARC) κατέληξε στο συμπέρασμα ότι, παρά τα σημαντικά ερευνητικά δεδομένα για το ρόλο της διατροφής, τα στοιχεία είναι ανεπαρκή (λόγω της ποιότητας, της συνέπειας ή ποσότητας) για να συνταχθεί ταξινόμηση των οδηγιών σε κλάσεις. Ωστόσο, άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι ορισμένοι διατροφικοί παράγοντες μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού [22, 31].

Καρκίνος του Μαστού και Μακροθρεπτικά Συστατικά

Διαιτητικό Λίπος

Το σύνολο της διαιτητικής πρόσληψης σε λίπος έχει χαρακτηριστεί από το Αμερικανικό Ινστιτούτο Έρευνας για τον Καρκίνο (WCRF / IARC) ως πιθανή αιτία της εμφάνισης μετα-εμμηνοπαυσιακού καρκίνου του μαστού, με βάση όμως περιορισμένες ενδείξεις [22]. Ο κίνδυνος εμφάνισης της νόσου είναι 13% υψηλότερος στις γυναίκες με την μεγαλύτερη συνολική πρόσληψη λίπους, σύμφωνα με μια μετα-ανάλυση η οποία ανέλυσε δεδομένα 45 επιδημιολογικών μελετών (προοπτικών και ασθενών μαρτύρων) από Ευρώπη και Αμερική [84]. Μια μεγάλη προοπτική μελέτη που διεξήχθη στην Ευρώπη και στην οποία συμμετείχαν και γυναίκες από την Ελλάδα, έδειξε ότι ο κίνδυνος είναι επίσης υψηλότερος σε όσες είχαν αυξημένη πρόσληψη κορεσμένου λίπους [85]. Ωστόσο, μια μετα-ανάλυση προοπτικών μελετών πρότεινε ότι το συνολικό διαιτητικό λίπος (35.7 g/day και τα λιπαρά οξέα (κορεσμένα- 13.7 g/day, πολυακόρεστα-6.3 g/day, μονοακόρεστα-13 g/day) ενδέχεται να μην σχετίζονται με τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου [1, 86].

Αν και δεν υπάρχει μια ισχυρή ένδειξη σύνδεσης μεταξύ συχνότητας εμφάνισης καρκίνου και πρόσληψης Ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα [12], σύμφωνα με μελέτες σε ανθρώπους διαφόρων γεωγραφικών προελεύσεων, μια υψηλή πρόσληψη σε Ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα που υπάρχουν στα ψάρια, σε θαλασσινά, καθώς και ορισμένα φυτικά έλαια (π.χ. στο λιναρόσπορο) μπορούν να μειώσουν τον κίνδυνο ανάπτυξης ΚΜ και να αναστείλουν την εμφάνιση μεταστάσεων. Υπερβολικές ποσότητες ω-6 PUFA και μια πολύ υψηλή αναλογία ω-6 / ω-3 (16: 1 ή μεγαλύτερη),

που είναι σήμερα συχνή στον Δυτικό τρόπο διατροφής, έχει προταθεί ότι προάγει τη νόσο, ενώ τα αυξημένα επίπεδα ω -3 PUFA έχουν φανεί ότι ασκούν κατασταλτικά αποτελέσματα. Ωστόσο, μένει να διευκρινιστεί αν τα αποτελέσματα αυτά προκύπτουν απλώς για τα μειωμένα ω -3 PUFA ή από την μεταβολή της αναλογίας ω -6 / ω -3 [87]. Επίσης, αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η πρόσληψη SFA και ω -3 PUFA (40γρ/ημέρα) σχετίζεται με αυξημένο και μειωμένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού, αντίστοιχα. Τα δεδομένα για την πρόσληψη μονοακόρεστων λιπαρών οξέων σε σχέση με τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού είναι αντικρουόμενα[88]. Συμπερασματικά, με βάση ελλιπή δεδομένα, προτείνεται μια θετική σχέση των ω -6 λιπαρών οξέων και αρνητική των ω -3 με τον καρκίνο του μαστού.[89] Τέλος, η κατανάλωση τρανς λιπαρών οξέων σε ποσότητα μεγαλύτερη του 5% της ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης έχει συσχετιστεί με αύξηση κατά 10% του κινδύνου εμφάνισης ΚΜ με μηχανισμούς που εμπλέκουν δείκτες φλεγμονής IL-6, CRP. Παρόμοια είναι τα δεδομένα και για την διαιτητική χοληστερόλη.[89]

Ο βιολογικός μηχανισμός που προτείνεται για τη σύνδεση του διαιτητικού λίπους με τον κίνδυνο του καρκίνου του μαστού φαίνεται να είναι αρκετά πολυπλοκότερος από τη θερμιδική πρόσληψη και την αύξηση του λιπώδους ιστού, καθώς η παραγωγή εικοσανοειδών από τα λιπαρά οξέα, η γένεση των ελευθέρων ριζών και τα μεταλλαξιγόνα μόρια, όπως η μαλονυλοδιαλδεΐδη, παράγωγο της υπεροξειδωσής των λιπιδίων, επηρεάζουν τον έλεγχο των γονιδίων που εμπλέκονται στη μαστική καρκινογένεση [84]. Επίσης, το αραχιδονικό οξύ, ένας μεταβολίτης των PUFA, ενεργοποιεί το κυτόχρωμα P450 της αρωματάσης, που στη συνέχεια αυξάνει τη μετατροπή της ανδροστενδιόνης σε οιστρόνη. Τα PUFA μπορεί να μειώσουν τη σύνδεση των οιστρογόνων σε πρωτεΐνες δέσμευσης του ορού και να αυξήσουν τα επίπεδα κυκλοφορίας του βιολογικά ισχυρών οιστρογόνων που μπορούν να ενεργοποιήσουν τη μαστική ανάπτυξη. Τα EPA και DHA έχουν βρεθεί να αναστέλλουν την παραγωγή των εικοσανοειδών από αραχιδονικό οξύ. Τα ω -3 λιπαρά οξέα προάγουν την απόπτωση και μπορούν να οδηγήσουν σε αναστολή της κυτταρικής ανάπτυξης.[90]

Άμυλο, Διαιτητικές Ίνες και Σάκχαρα

Η προστατευτική δράση των διαιτητικών ινών επί του κινδύνου του ΚΜ είναι προς το παρόν ασαφής. Αρκετές μελέτες έχουν εξετάσει τη σχέση μεταξύ της πρόσληψη φυτικών ινών και του κινδύνου καρκίνου του μαστού και έφθασαν σε ασαφή αποτελέσματα, με ως επί το πλείστον αδύναμη ή καμία συσχέτιση. Πρόσφατα, μία μετα-ανάλυση που συμπεριέλαβε προοπτικές μελέτες έδειξε ότι η υψηλή διαιτητική πρόσληψη φυτικών ινών είναι ένας προστατευτικός παράγοντας για τον καρκίνο του μαστού (RR = 0.89, 95% CI: 0.83 – 0.96) σε σύγκριση με τη χαμηλή πρόσληψη και για κάθε 10 g/d σταδιακή αύξηση της πρόσληψης φυτικών ινών παρατηρήθηκε μείωση 7% σε κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Οι φυτικές ίνες από διαφορετικές πηγές τροφίμων έχει αποδειχθεί ότι έχουν διαφορετικές προστατευτικές επιδράσεις [90].

Οι μηχανισμοί που προτάθηκαν αφορούν τη δράση των φυτικών ινών στα επίπεδα οιστραδιόλης του οργανισμού. Μια διατροφή υψηλή σε φυτικές ίνες μπορεί να αυξήσει την απέκκριση των οιστρογόνων και οι συγκεντρώσεις της οιστραδιόλης στο πλάσμα μειώνονται καθώς οι φυτικές ίνες μπορεί να αναστείλουν την απορρόφηση των οιστρογόνων στο έντερο. Η αυξημένη απέκκριση της χοληστερόλης μέσω της εντεροηπατικής μπορεί επίσης να μειώσει τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού[90].

Πρόσφατα η κατανάλωση υδατανθράκων συσχετίστηκε με τον κίνδυνο ΚΜ λόγω της επίδρασής τους στα κυκλοφορούντα επίπεδα ινσουλίνης. Ωστόσο, τα επίπεδα της ινσουλίνης στον ορό έδειξαν να είναι αντιστρόφως συσχετισμένα με τη πρωτεΐνη συνδέσεως του IGF, η οποία επηρεάζει τη βιοδιαθεσιμότητα του IGF-I. Κατά συνέπεια, η κατανάλωση των υδατανθράκων η οποία οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων της ινσουλίνης, μπορεί να προκαλέσει μια μειωμένη παραγωγή της IGF-δεσμευτικής πρωτεΐνης, η οποία οδηγεί με τη σειρά της σε αυξημένη βιοδιαθεσιμότητα του IGF-I. Καθώς ο IGF-I έχει μιτογόνες και αντι-αποπτωτικές δράσεις στα καρκινικά κύτταρα του μαστού, η αύξησή του θα μπορούσε να διαδραματίσει ένα ρόλο στην ανάπτυξη του καρκίνου του μαστού και ειδικότερα σε προ-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες [1]. Ωστόσο, η επιστημονική κοινότητα δεν συμφωνεί στο ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση της κατανάλωσης αμύλου και του κινδύνου εμφάνισης ΚΜ [1, 22, 89, 90].

Η ζάχαρη είναι μέρος των τροφίμων με υψηλό γλυκαιμικό δείκτη, η κατανάλωση των οποίων μπορεί να προκαλέσει σημαντική αύξηση των αρτηριακών επιπέδων σάκχαρου. Ωστόσο, δεν υπάρχει συμφωνία στα αποτελέσματα των μελετών [89, 91].

Πρωτεΐνες

Δεδομένου ότι η έρευνα επικεντρώθηκε κυρίως στην πρόσληψη λίπους, η κατανάλωση πρωτεΐνης είχε λιγότερες αναφορές στις προοπτικές μελέτες και σε εκείνες των ασθενών-μαρτύρων. Ακριβώς όπως συνέβη με το διαιτητικό λίπος, οι οικολογικές μελέτες έχουν παρουσιάσει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης ολικής και ζωικής πρωτεΐνης και των ποσοστών θνησιμότητας από ΚΜ [89]. Τουλάχιστον τέσσερις μελέτες ασθενών-μαρτύρων έχουν αναλύσει την πρόσληψη ζωικής πρωτεΐνης και του κινδύνου ΚΜ, χωρίς να έχουν καταλήξει σε ομόφωνα συμπεράσματα. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μελετών σε ζωικά μοντέλα, η επίδραση στην ανάπτυξη όγκου των ζωικών πρωτεϊνών φαίνεται να είναι πιο έντονη κατά τη διάρκεια των πρώτων σταδίων της ζωής, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της σεξουαλικής ωρίμανσης και κατά την ανάπτυξη των μαστικών αδένων. Αν και τα δεδομένα δεν είναι επαρκή, ίσως να υπάρχει αδύναμη συσχέτιση μιας διατροφής πλούσιας σε ζωικής πρωτεΐνης και του κινδύνου ΚΜ [89].

Καρκίνος του Μαστού, Βιταμίνες, Μέταλλα και Βιοενεργά Συστατικά

Φυλλικό Οξύ

Τα αποτελέσματα από προηγούμενες μελέτες σχετικά με τη σύνδεση της πρόσληψης φυλλικού οξέος και του κινδύνου ΚΜ είναι ασυνεπή. Μια μελέτη διαπίστωσε ότι η πρόσληψη φυλλικού οξέος συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού μεταξύ προ-εμμηνοπαυσιακών γυναικών, ενώ άλλες μελέτες βρήκαν αντίστροφα αποτελέσματα σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και ιδιαίτερα σε εκείνες που κατανάλωναν αλκοόλ τακτικά. Μια μεγάλη προοπτική μελέτη ($n = 70.656$) διαπίστωσε ότι οι γυναίκες που κατανάλωναν ≥ 1.272 διατροφικές ισοδύναμα φυλλικού οξέος / ημέρα είχαν 22% μειωμένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού σε σύγκριση με τις γυναίκες που κατανάλωναν ≤ 345 DFE / ημέρα [90].

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η χαμηλότερη πρόσληψη φυλλικού οξέος μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Ο συγκεκριμένος μηχανισμός έχει ιδιαίτερη σημασία μεταξύ των ατόμων που έχουν προδιάθεση στην ανάπτυξη του καρκίνου, συμπεριλαμβανομένων των γυναικών με υψηλή μαστογραφική πυκνότητα, καλοήθεις παθήσεις του μαστού, και ισχυρό οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού, ή BRCA1/BRCA2 μετάλλαξη [90].

Κάδμιο

Το μέταλλο κάδμιο είναι ένα σχετικά σπάνιο στοιχείο και δεν βρίσκεται σε καθαρή κατάσταση στη φύση. Το κάδμιο χρησιμοποιείται για μια ποικιλία καταναλωτικών και βιομηχανικών υλικών. Οι κύριες χρήσεις περιλαμβάνουν: προστατευτική επιμετάλλωση για το χάλυβα, σταθεροποιητές για πολυβινυλοχλωρίδιο, χρωστικές στα πλαστικά και τα γυαλιά, υλικό ηλεκτροδίου σε μπαταρίες νικελίου-καδμίου, και ως συστατικό των διαφόρων κραμάτων. [92] Το κάδμιο έχει αναγνωριστεί ως καρκινογόνο εδώ και πολλές δεκαετίες με βάση τις μελέτες σε επαγγελματικά εκτιθέμενους ανθρώπους. Η διατροφή είναι η κύρια πηγή καδμίου μεταξύ των μη επαγγελματικά εκτιθέμενων και μη καπνιστών. Επιπλέον, το πόσιμο νερό συμβάλλει μόνο σε πολύ μικρό ποσοστό της συνολικής πρόσληψης καδμίου ενός ατόμου. Με βάση τις εκτιμήσεις της πρόσληψης καδμίου, έχει αναφερθεί ότι πάνω από το 80% του καδμίου των τροφίμων προέρχεται από τα δημητριακά και τα λαχανικά. Μόλις απορροφηθεί, το κάδμιο συνδέεται με μεταλλοθειονίνη και αποθηκεύεται κυρίως στα νεφρά, το ήπαρ και άλλα όργανα. Ο μεγάλο βιολογικός χρόνος ημιζωής του (10-30 ετών) στους ανθρώπους μπορεί να οδηγήσει σε νεοπλασματικό μετασχηματισμό μέσω πολλαπλών οδών. Ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού είναι 15% υψηλότερος στις γυναίκες με την υψηλότερη διαιτητική πρόσληψη καδμίου (26.4 μg/day) [92, 93].

Διαιτητικός Σίδηρος

Μερικές γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση φαίνεται να έχουν υψηλές κυκλοφορούσες συγκεντρώσεις σιδήρου, λόγω της υψηλής πρόσληψης κρέατος, εμπλουτισμένων τροφίμων με σίδηρο, και της ευρείας χρήσης συμπληρωμάτων διατροφής που περιέχουν σίδηρο. Τα υψηλά επίπεδα διαιτητικού σιδήρου έχουν συνδεθεί επιδημιολογικά με αυξημένη ανάπτυξη όγκων τόσο στον άνθρωπο όσο και σε ζωικά μοντέλα. Μελέτες έχουν δείξει ότι μια χαμηλή πρόσληψη διαιτητικού σιδήρου μπορεί να οδηγήσει σε επιβράδυνση της ανάπτυξης των όγκων.

Η υψηλή πρόσληψη διαιτητικού σιδήρου μπορεί να οδηγήσει σε οξειδωτικό στρες, βλάβες του DNA, και λιπιδική υπεροξείδωση, η οποία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού λόγω των ισχυρών προ-οξειδωτικών ιδιοτήτων του. Πρόσφατα, ανακαλύφθηκε ένα μονοπάτι που διαμεσολαβεί στην εκροή σιδήρου στον ΚΜ και στην μετάσταση [94]. Σε αυτή την οδό συμμετέχουν η φερροπορτίνη και η εψιδίνη. Η φερροπορτίνη είναι μια αντλία εκροής σιδήρου και

επιδότη είναι μια πεπτιδική ορμόνη, που δεσμεύεται με τη φερροπορτίνη οδηγώντας σε μειωμένη εξαγωγή των κυτταρικού σιδήρου [95].

Βιταμίνη D

Έχει προταθεί ότι η βιταμίνη D μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Αρκετές μελέτες έχουν εξετάσει την δράση της βιταμίνης D in vitro και βρέθηκε ένας προστατευτικός ρόλος της βιταμίνης D στην ανάπτυξη του καρκίνου του μαστού. Μία υψηλή συγκέντρωση του πλάσματος της 25 (OH) D συνδέεται με σημαντικά μειωμένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού πριν από την εμμηνόπαυση. Η δράση αυτή φαίνεται να είναι δοσο-εξαρτώμενη, αφού 50 ng / ml στον ορό 25-υδροξυ-βιταμίνης D (25 (OH) D) συσχετίστηκαν με 50% χαμηλότερη επίπτωση του ΚΜ, ενώ για κάθε 1 ng / ml αύξηση του πλάσματος ο κίνδυνος μπορεί να μειωθεί κατά 16% [96]. Ωστόσο, σε μια μεγάλη προοπτική μελέτη, δεν παρατηρήθηκε καμία συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης της διαιτητικής βιταμίνης D και του κινδύνου καρκίνου του μαστού [90].

Ο μηχανισμός που σχετίζεται με μείωση του κινδύνου του καρκίνου του μαστού σχετίζεται με τη δράση της βιταμίνης D στην επαγωγή της απόπτωσης. Η βιταμίνη D μπορεί επίσης να αναστείλει τη εισβολή και τη μετάσταση των καρκινικών κυττάρων, να έχει ισχυρές αντι-αγγειογενετικές ιδιότητες που μπορούν να αναστείλουν την εισβολή των καρκινικών κυττάρων, να μειώνουν τη δράση του πλέγματος μεταλλοπρωτεϊνάσεων (MMPs), και να ενεργεί ως ένα αντι-φλεγμονώδες μόριο, έτσι ώστε να μπορεί να μειώσει την έκφραση της κυκλοξυγενάσης-2 (COX-2), η οποία παίζει ρόλο στη σύνθεση προσταγλανδίνης στον καρκίνο του ανθρώπινου στήθους . Η βιταμίνη D μπορεί επίσης να μειώσει την έκφραση του γονιδίου της αρωματάσης, ένα γονίδιο που κωδικοποιεί ένα ένζυμο που μετατρέπει τα ανδρογόνα σε οιστρογόνα [90].

Βιταμίνη A και Καροτενοειδή

Η βιταμίνη A είναι ένας γενικός όρος που αναφέρεται σε λιποδιαλυτές ενώσεις που βρίσκονται ως προσχηματισμένα βιταμίνη A (ρετινόλη) σε ζωικά προϊόντα και τα καροτενοειδή προβιταμίνης A σε φρούτα και λαχανικά. Οι τρεις δραστικές μορφές της βιταμίνης A στο σώμα είναι η ρετινόλη, ρετινάλη και το ρετινοϊκό οξύ.[97]

Μελέτες σε κυτταρικές καλλιέργειες και σε ζωικά μοντέλα έχουν τεκμηριώσει την ικανότητα των φυσικών και των συνθετικών ρετινοειδών να μειώνουν σημαντικά την καρκινογένεση του δέρματος, του μαστού, του ήπατος, του παχέος εντέρου και του προστάτη. Ωστόσο, τα αποτελέσματα των μελετών σε ανθρώπους που εξέτασαν τη σχέση μεταξύ της κατανάλωσης προσχηματισμένης βιταμίνης Α και του καρκίνου δεν προτείνουν αυτή τη στιγμή ότι η κατανάλωση βιταμίνης Α σε προσλήψεις μεγαλύτερο από το όφελος RDA για την πρόληψη του καρκίνου [97].

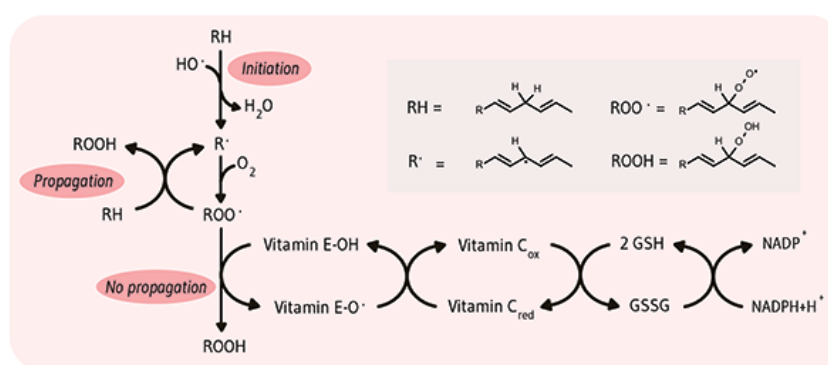
Μερικές μελέτες κοόρτης αναφεραν ότι στις γυναίκες που αναλύθηκαν στη μελέτη Πρωτοβουλία για την Υγεία των Γυναικών οι επαναλαμβανόμενες μετρήσεις έδειξαν ότι στον ορό το α-καροτένιο και β-καροτένιο ήταν αντιστρόφως συνδεδεμένο με τον ΚΜ. Από 14 μελέτες ασθενών-μαρτύρων που διερεύνησαν την πρόσληψη των καροτενοειδών, οι 6 παρατήρησαν ισχυρή ή μέτρια προστατευτική δράση έναντι στην πρώτη εμφάνιση καρκίνου του μαστού [89]. Μία πολύ πρόσφατη nested μελέτη ασθενών μαρτύρων, κατάφερε να δείξει συσχέτιση των υψηλότερων συγκεντρώσεων πλάσματος, β-καροτένιου (606μg) και α-καροτένιου (103 μg) με τον χαμηλότερο κίνδυνο καρκίνου του μαστού [98].

Βιταμίνη E

Η βιταμίνη E είναι μία απαραίτητη λιποδιαλυτή βιταμίνη που αποτελεί φυσική πηγή τοκοφερόλων και τοκοτριενόλων, και είναι δημοφιλής ως συμπλήρωμα αντιοξειδωτικών. Και τα δύο κλάσματα έχουν 4 ισομορφές: α, β, γ και δ ανάλογα με τη θέση της λειτουργικής ομάδας μεθυλίου. Η δομική διαφορά μεταξύ τοκοφερόλων και τοκοτριενόλων είναι ότι οι τοκοφερόλες έχουν κορεσμένη αλυσίδα φυτύλιου, και οι τοκοτριενόλες έχουν μια ακόρεστη αλυσίδα φυτύλιου [99]. Ο οργανισμός χρησιμοποιεί κατά προτίμηση την α-τοκοφερόλη, και μόνο τα συμπληρώματα α-τοκοφερόλης μπορούν να αντιστρέψουν τα συμπτώματα της ανεπάρκειας της βιταμίνης E [97].

Η κύρια λειτουργία της α -τοκοφερόλης σε ανθρώπους είναι ως λιποδιαλυτό αντιοξειδωτικό. Τα λιπιδιακά μόρια, τα οποία αποτελούν αναπόσπαστο μέρος όλων των κυτταρικών μεμβρανών, είναι ευάλωτα σε βλάβη από την υπεροξειδωση των λιπιδίων από τις ελεύθερες ρίζες. Η α -τοκοφερόλη είναι μοναδικά ικανή για τη δέσμευση ριζών υπεροξειδίου και έτσι να εμποδίσει μια αλυσιδωτή αντίδραση της οξείδωσης των λιπιδίων. Όταν ένα μόριο της α -τοκοφερόλης εξουδετερώνει μια ελεύθερη ρίζα, οξειδώνεται και έτσι αντιοξειδωτική ικανότητά του χάνεται. Άλλα αντιοξειδωτικά, όπως η βιταμίνη C, είναι σε θέση να αναζωογονήσουν την αντιοξειδωτική ικανότητα της α -τοκοφερόλης [97].

Figure 2. Antioxidant Activity of α -Tocopherol



The peroxidation of unsaturated lipids leads to the formation of lipid peroxy radicals ($\text{ROO}\cdot$), which easily diffuse in biological systems. Peroxy radicals react 1,000 times faster with α -tocopherol than with unsaturated lipids (RH). The hydroxyl group in the chromanol head of α -tocopherol can donate hydrogen to scavenge lipid peroxy radicals, which halts their propagation in membranes and circulating lipoproteins. The presence of other antioxidants, such as vitamin C (ascorbate), is required to regenerate the antioxidant capacity of α -tocopherol. GSH, oxidized glutathione; GSSH, reduced glutathione; NADP, nicotinamide adenine diphosphate; NADPH, reduced NADP; RH, unsaturated lipid; $\text{R}\cdot$, lipid (carbon-centered) radical; $\text{ROO}\cdot$, lipid peroxy radical; ROOH , hydroperoxide; Vitamin E-OH, α -tocopherol (reduced form); Vitamin E-O $\cdot$, tocopheroxyl radical (oxidized form); Vitamin C_{ox}, dehydroascorbate (oxidized vitamin C); Vitamin C_{red}, ascorbate (reduced vitamin C).

Σχήμα 7: Η αντιοξειδωτική δράση της α -τοκοφερόλης [97]

Η οξειδωτική βλάβη στο DNA από ελεύθερες ρίζες μπορεί να οδηγήσει σε μεταλλάξεις και έτσι να συμβάλλει στην πρόκληση καρκίνου. Λόγω της ικανότητάς της να εξουδετερώνει τις ελεύθερες ρίζες, η βιταμίνη E έχει προταθεί ότι διαθέτει αντικαρκινική δράση, προστατεύοντας τα κύτταρα από οξειδωτική βλάβη. Ωστόσο, αρκετές μεγάλες προοπτικές μελέτες κοόρτης έχουν αποτύχει να βρουν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ της πρόσληψης βιταμίνης E και της επίπτωσης του καρκίνου του πνεύμονα ή του καρκίνου του μαστού [100].

Μέχρι σήμερα, οι περισσότερες κλινικές μελέτες έχουν αποτύχει να βρουν οποιεσδήποτε ευεργετικές επιδράσεις της βιταμίνης Ε για τον κίνδυνο διαφόρων μορφών καρκίνου. Μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (RCT) σε 39.876 γυναίκες που συμμετείχαν στη Μελέτη για την Υγεία των Γυναικών, βρήκε ότι τα συμπληρώματα με 600 IU (400 mg) α-τοκοφερόλης σε χορήγηση κάθε δεύτερη μέρα για 10 χρόνια δεν είχε καμία επίδραση στη συνολική συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου ή θανάτων από καρκίνο [37].

Διάφορες μελέτες έχουν εξετάσει πιθανές συσχετίσεις μεταξύ της πρόσληψης α-τοκοφερόλης (βιταμίνης Ε) και του ΚΜ. Ορισμένες προοπτικές μελέτες ανέφεραν απουσία συσχέτισης μεταξύ της διαιτητικής πρόσληψης βιταμίνης Ε και του κινδύνου εμφάνισης ΚΜ [89, 101]. Σε μία από τις μελέτες αυτές, προτάθηκε αρχικά μια ασθενώς προστατευτική δράση που εξαφανίστηκε εντελώς, όταν η βιταμίνη Α συμπεριλήφθηκε στο μοντέλο ανάλυσης. Τρεις μελέτες ασθενών-μαρτύρων ανέφεραν αδύναμη προστατευτική επίδραση για την υψηλότερη κατανάλωση [102, 103] και από την άλλη πλευρά 2 μελέτες ανέφεραν απουσία κινδύνου [89].

Μια μελέτη επιβίωσης αναφέρει ότι οι γυναίκες με τα υψηλότερα επίπεδα διαιτητικής πρόσληψης βιταμίνης Ε πριν από την εκδήλωση της νόσου, είχαν μικρότερο κίνδυνο θανάτου από τον ΚΜ. Τα τελευταία χρόνια, πρόσθετα αποδεικτικά στοιχεία για την δράση της βιταμίνης Ε σε σχέση με τον ΚΜ έχουν δημοσιευτεί. Μια υπόθεση προτείνει ότι αυτή η βιταμίνη μπορεί να προωθήσει την κυτταρική απόπτωση σε καρκινικά κύτταρα, καθώς και να αποτρέψει την μετάσταση [89]. Επίσης, έχουν αναφερθεί αντι-αγγειογενετικές ικανότητες και αντιοξειδωτικές δράσεις, καθώς και βελτίωση του προφλεγμονώδους προφίλ των ασθενών μέσω μείωσης της CRP [99]. Συνολικά, τα αποτελέσματα των μελετών μέχρι και αυτή τη στιγμή είναι συγκεχυμένα. Μερικές μελέτες έδειξαν μια σαφή αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης α-τοκοφερόλης και του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου, ενώ άλλες δεν έδειξαν τέτοια σχέση [89, 99, 104].

Βιταμίνη C

Η βιταμίνη C, γνωστή και ως ασκορβικό οξύ, είναι μια υδατοδιαλυτή βιταμίνη. Σε αντίθεση με τα περισσότερα θηλαστικά και άλλα ζώα, οι άνθρωποι δεν έχουν την ικανότητα να συνθέτουν το ασκορβικό οξύ και πρέπει να το λαμβάνουν από τη διατροφή τους. Μέσα στο σώμα μας, η βιταμίνη C λειτουργεί ως απαραίτητος συμπαράγοντας σε πολλές ενζυμικές αντιδράσεις, όπως στη βιοσύνθεση του κολλαγόνου, της καρνιτίνης, και των κατεχολαμινών, καθώς και ως ισχυρό αντιοξειδωτικό [97].

Η βιταμίνη C είναι ένας ισχυρός αναγωγικός παράγοντας, πράγμα που σημαίνει ότι δωρίζει εύκολα ηλεκτρόνια στα μόρια παραλήπτες. Οι δύο σημαντικές λειτουργίες της βιταμίνης C, που σχετίζονται με αυτό το οξειδο-αναγωγικό (redox) δυναμικό είναι οι δράσεις της ως αντιοξειδωτικό και ως συμπαράγοντας ενζύμου [97, 105]. Η βιταμίνη C είναι το κύριο υδατοδιαλυτό, μη-ενζυμικό αντιοξειδωτικό στο πλάσμα και στους ιστούς. Ακόμη και σε μικρές ποσότητες, η βιταμίνη C μπορεί να προστατεύσει τα απαραίτητα μόρια στο σώμα, όπως οι πρωτεΐνες, τα λιπίδια (λίπη), οι υδατάνθρακες, και τα νουκλεϊκά οξέα (DNA και RNA), από τη βλάβη των ελεύθερων ριζών και των αντιδραστικών ειδών οξυγόνου (ROS) που παράγονται κατά τη διάρκεια του μεταβολισμού, με τα ενεργά κύτταρα του ανοσοποιητικού, και μέσω της έκθεσης σε τοξίνες και τους ρύπους (π.χ., ορισμένα φάρμακα χημειοθεραπειών και τον καπνό του τσιγάρου). Η βιταμίνη C συμμετέχει επίσης στην οξειδοαναγωγική ανακύκλωση άλλων σημαντικών αντιοξειδωτικών, όπως για παράδειγμα, στην αναγέννηση της βιταμίνης E από οξειδωμένη μορφή της [97]. Ο ρόλος της βιταμίνης C ως συμπαράγοντας επίσης σχετίζεται με το δυναμικό οξειδοαναγωγής. Με τη διατήρηση του ενζύμου δεσμευμένου με μέταλλα στην ανηγμένη μορφή τους, η βιταμίνη C βοηθά οξειδάσες μικτής λειτουργίας στη σύνθεση αρκετών κρίσιμων βιομορίων [97].

Μελέτες στη δεκαετία του 1970 και του 1980 που διεξήχθη από τους Linus Pauling, Ewan Cameron, και τους συνεργάτες τους πρότειναν ότι πολύ μεγάλες δόσεις βιταμίνης C (10 γραμμάρια / ημέρα εγχυόμενες ενδοφλεβίως για 10 ημέρες ακολουθούμενες από τουλάχιστον 10 γραμμάρια / ημέρα λήψης από το στόματος επ' αόριστον) ήταν χρήσιμες για την αύξηση του χρόνου επιβίωσης και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών καρκίνου τελικού σταδίου [106]. Από τότε πολλές κλινικές δοκιμές έχουν ακολουθήσει και τα αποτελέσματα από ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές υποδεικνύουν ότι η ενδοφλέβια βιταμίνη C είναι γενικά ασφαλής και καλά ανεκτή σε ασθενείς με καρκίνο και όταν χορηγείται σε συνδυασμό με τα φάρμακα χημειοθεραπείας καρκίνου [97].

Μερικές προοπτικές μελέτες οι οποίες πραγματοποιήθηκαν κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του 1990 στη Βόρεια Αμερική και εξέτασαν τη σχέση της πρόσληψης ασκορβικού οξέος (βιταμίνη C) και της εμφάνισης ΚΜ δεν κατάφεραν να δείξουν καμία συσχέτιση. Ωστόσο, ορισμένες μελέτες ασθενών-μαρτύρων [89, 107] και μία μετα-ανάλυση ανέφεραν σημαντικά αντίστροφη συσχέτιση για την πρόσληψη βιταμίνης C. Μια μετα-ανάλυση 9 μελετών ασθενών-μαρτύρων, με συνολικά 7.000 συμμετέχοντες, ανέφεραν σημαντική μείωση του κινδύνου για κατανάλωση 300mg/day βιταμίνης C ως δείκτη κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών [108]. Η συσχέτιση αυτή παρέμεινε και μετά την προσαρμογή για την πρόσληψη φυτικών ινών και β-καροτένιο (RR = 0,73) [108].

Επίσης διαπιστώθηκε ότι ο κίνδυνος Κ.Μ. δεν σχετίζεται με την πρόσληψη του οποιοδήποτε συμπληρώματος βιταμινών [89]. Δύο μελέτες παρατήρησης ανέφεραν ότι οι γυναίκες με καρκίνο του μαστού που είχαν την υψηλότερη πρόσληψη βιταμίνης C είχαν μικρότερο κίνδυνο θανάτου λόγω του καρκίνου τους (RR = 0,4-0,7), όταν συγκρίθηκε η υψηλότερη κατανάλωση στη χαμηλότερη [89].

Τα επίπεδα των αντιοξειδωτικών ενζύμων καταλάσης, υπεροξειδικής δισμουτάσης, υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης και η γλουταθειόνη-S-τρανσφεράση βελτιώθηκαν, κάτι που θα μπορούσε εν μέρει να εξηγήσει την καλύτερη επιβίωση των μετα-εμμηνοπαυσιακών ασθενών με ΚΜ.[109] Μια πρόσφατη μελέτη κοόρτης ανέφερε ότι η διαιτητική πρόσληψη βιταμίνης C δεν συσχετίστηκε με τον κίνδυνο ΚΜ σε προ-εμμηνοπαυσιακές (RR = 1,12, 95% CI 0,92 - 1,36) και σε μετα-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες (RR = 0,98, 95% CI 0,87 - 1,11) [89]. Ωστόσο, σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που έλαβαν εξωγενείς ορμόνες, η υψηλή πρόσληψη βιταμίνης C (RR = 0,88, 95% CI 0,72 - 1,07, P-τάση 0,05) συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο ΚΜ. Ορισμένες εργαστηριακές μελέτες σε ζωικά μοντέλα δεν ήταν σύμφωνες με τα επιδημιολογικά τα ευρήματα, δεδομένου ότι καμία επίδραση δεν παρατηρήθηκε μετά τη χορήγηση της βιταμίνης C στην αύξηση των επαγόμενων ή μεταμοσχευμένων όγκων του μαστού [110]. Οι πιθανοί βιολογικοί μηχανισμοί, μέσω των οποίων η βιταμίνη C μπορεί να προστατεύσει από τον κίνδυνο του ΚΜ, περιλαμβάνει τους ρόλους της ως αντιοξειδωτικό, τη σύνθεση πρωτεΐνης του επιπεφυκότος ιστού και την ανοσολογική απόκριση [89].

Τέλος, μία nested μελέτη ασθενών-μαρτύρων που δημοσιεύτηκε τον Φεβρουάριο του 2016 στα πλαίσια της μελέτης EPIC δεν κατάφερε να δείξει συσχέτιση μεταξύ του κινδύνου εμφάνισης ΚΜ και των επιπέδων του πλάσματος της βιταμίνης C [98].

Συμπερασματικά, μια υψηλή διαιτητική πρόσληψη βιταμίνης C θα μπορούσε να μειώσει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού, αλλά περισσότερα στοιχεία είναι απαραίτητα.

Recommended Dietary Allowance (RDA) [97]				
	Βιταμίνη C	Βιταμίνη E	Βιταμίνη A	Βιταμίνη D
Γυναίκες > 19 ετών	75 mg/Day	15 mg/Day	700IU	600IU
Καπνίστριες Γυναίκες	110 mg/Day	---	---	---

Ρεσβερατρόλη

Η ρεσβερατρόλη, μια μη-φλαβονοειδής πολυφαινόλη που είναι παρούσα σε αρκετές διαιτητικές πηγές, συμπεριλαμβανομένων των σταφυλιών, των μούρων, των καρπών της ροδιάς και των φιστικιών, έχει αποδειχθεί ότι διαθέτει ένα ευρύ φάσμα οφελών για την υγεία μέσω της επίδρασής της σε μια πληθώρα μοριακών στόχων. Η ρεσβερατρόλη μπορεί να συμβάλλει στην πρόληψη και στη θεραπεία του καρκίνου του μαστού μέσω της αναστολής της δράσης της αρωματάσης, των αντιοξειδωτικών ιδιοτήτων της, επαγωγής της απόπτωσης, διακοπής του κυτταρικού κύκλου και γενικότερα μέσω του χημειοπροστατευτικού και χημειοθεραπευτικού δυναμικού εναντίον της καρκινογένεσης του μαστού. Έχει επίσης διαπιστωθεί ότι η ρεσβερατρόλη μπορεί να συμπεριφέρεται ως φυτοοιστρογόνο και έχει τη δυνατότητα για να χρησιμοποιηθεί ως ορμονικά-εξαρτώμενη θεραπεία έναντι των ER και PR υποτύπων του καρκίνου του μαστού.

Επιπλέον, η ρεσβερατρόλη μπορεί να αυξήσει την αποτελεσματικότητα θεραπειών με βλαστοκύτταρα, καθώς και να ενίσχυσει την ευαισθητοποίηση των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων. Ωστόσο, λόγω α) χαμηλής βιοδιαθεσιμότητας, β) ελάχιστων μελετών σε ανθρώπους και γ) ασαφών αποτελεσμάτων δεν υπάρχει βεβαιότητα στα αποτελέσματα [111]. Υποθέτοντας ότι το καλύτερο σενάριο για την ρεσβερατρόλη είναι να περιέχεται σε αλκοολούχο ποτό, οι αντικαρκινικές/προληπτικές επιδράσεις της μπορεί να είναι αμελητέες. Συγκεκριμένα, για κάθε καρκίνο που προλαμβάνεται από τη ρεσβερατρόλη, η αιθανόλη προκαλεί πάνω 100.000 νέες περιπτώσεις καρκίνου του μαστού [112].

Φυτοοιστρογόνα και καρκίνος του μαστού

Τα φυτοοιστρογόνα είναι ουσίες των φυτών που κατηγοριοποιούνται σε τρεις κατηγορίες ανάλογα με τη δομή τους: ισοφλαβόνες, κουμεστάνες, και λιγνάνες. Οι περισσότεροι ερευνητές μελετούν τις ισοφλαβόνες, που είναι παρούσες κυρίως στη σόγια και στα προϊόντα αυτής, επειδή οι δομές τους είναι παρόμοιες με τα οιστρογόνα των θηλαστικών. Μια μετα-ανάλυση μελετών παρατήρησης ανέφερε ότι η πρόσληψη ισοφλαβόνων μπορεί να σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Η προστατευτική δράση βρέθηκε ειδικά στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και σε ασιατικούς πληθυσμούς αλλά όχι και στους Δυτικούς, γεγονός το οποίο μπορεί να οφείλεται στην χαμηλή πρόσληψη ισοφλαβονών στις δυτικές χώρες. Μένει να διευκρινιστεί περαιτέρω κατά πόσον αυτό συμβαίνει λόγω της αυξημένης κατανάλωσης φυτοοιστρογόνων από εκείνους τους πληθυ-

σμούς είτε οφείλεται γενικά σε μια διατροφή πλούσια σε λαχανικά και φρούτα, και χαμηλή σε ζωική πρωτεΐνη [1, 90].

Τα φυτοοιστρογόνα μπορούν να δράσουν ως αγωνιστές και ανταγωνιστές των οιστρογόνων γνωστά και ως ρυθμιστές των υποδοχέων των οιστρογόνων (SERMs). Οι SERMs είναι μη-στεροειδείς ενώσεις με παρόμοια δομή με τα οιστρογόνα και συγγένεια προς τους ER. Οι ισοφλαβόνες μπορούν να δράσουν μέσω γονιδιακών και μη μηχανισμών. Συνδέονται ανταγωνιστικά με ER, εμποδίζοντας τα οιστρογόνα από τη σύνδεση με τον υποδοχέα τους. Επίσης, τα φυτοοιστρογόνα μπορούν να επάγουν την διαφοροποίηση των καρκινικών κυττάρων, αναστέλλοντας την τυροσινική κινάση και να καταστείλουν την αγγειογένεση. Τέλος, είναι πολύ αποτελεσματικά στην αναστολή της αρωματάσης.[90]

Καρκίνος του Μαστού και Τρόφιμα

Φρούτα και Λαχανικά

Τα φρούτα και τα λαχανικά περιέχουν ένα ευρύ φάσμα συστατικών που μπορεί να συμβάλλουν στην πρόληψη του ΚΜ, συμπεριλαμβανομένων των αντιοξειδωτικών βιταμινών όπως η βιταμίνη C και η βιταμίνη E, το φυλλικό οξύ, φυτικές ίνες, ινδόλες, αναστολείς πρωτεάσης και φυτοχημικά (λυκοπένιο, φαινολικές ενώσεις, φλαβονοειδή, κλπ). Πιο αναλυτικά, δύο μεγάλες προοπτικές μελέτες, η EPIC και η Black Women's Health Study δεν αναφέρουν καμία σημαντική συσχέτιση μεταξύ της συνολικής πρόσληψης λαχανικών και φρούτων και του κινδύνου ΚΜ [113, 114]. Αντίθετα, η πλειοψηφία των μελετών ασθενών-μαρτύρων που διεξάγονται κατά την τελευταία δεκαετία έχουν παρατηρήσει σημαντικές και αρνητικές συσχετίσεις μεταξύ του συνόλου των φρούτων και λαχανικών και καρκίνου του μαστού (σύγκριση μεγαλύτερης πρόσληψης 367 γρ-119γρ/ημέρα) [1]. Σε ορισμένες από αυτές, η συσχέτιση φαίνεται να είναι ισχυρότερη για τα φρούτα σε σύγκριση με λαχανικά τα οποία συνήθως τρώγονται ωμά, ενώ τα λαχανικά μπορούν να καταναλωθούν τόσο μαγειρεμένα και ωμά και είναι πιθανό ότι μερικά από τα ευεργετικά συστατικά των λαχανικών να καταστρέφονται κατά τη διάρκεια του μαγειρέματος. Μια μεγάλη πρόσφατη μετανάλυση προοπτικών μελετών έδειξε ότι η αυξημένη κατανάλωση φρούτων ή και φρούτων σε συνδυασμό με λαχανικά (όχι όμως μόνο λαχανικών) σε ποσότητα 200γρ/ημέρα μείωσε τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου από 8-11% για τα επόμενα 4-6 χρόνια και μάλιστα με δοσοεξαρτώμενο τρόπο [115]. Τέλος, θα πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψη ότι κάθε μελέτη αναφέρεται σε διαφορετική

ομάδα/ομάδες φρούτων ή/και λαχανικών (δηλ σταυρανθή λαχανικά, φυλλώδη και σκούρα πράσινα φυλλώδη λαχανικά και κίτρινα ή πορτοκαλί λαχανικά), καθένα από τα οποία περιέχει διαφορετικά συστατικά (ινδόλες και ισοθειοκυανικά, σταυρανθή λαχανικά, καροτένια και φυλλικού οξέος σε φυλλώδη λαχανικά). Η ασυνέπεια στα αποτελέσματα μπορεί επίσης να αποδοθεί σε αυτή την ετερογένεια.[1]

Φυτικά Έλαια και Ελαιόλαδο

Μια μετα-αναλύση πρότεινε ότι υψηλότερη πρόσληψη φυτικών ελαίων δεν σχετίζεται με τον αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Ωστόσο, το ελαιόλαδο μπορεί να είναι ένας προστατευτικός παράγοντας για την εμφάνιση καρκίνου του μαστού [116]. Μερικές οικολογικές μελέτες που ανέλυσαν την κατανάλωση ελαιόλαδου - η σύσταση του οποίου είναι σχεδόν αποκλειστικά μονοακόρεστο ελαϊκό οξύ - έδειξαν προστατευτική δράση. Η συχνότητα της νόσου είναι μικρότερη στις μεσογειακές χώρες από ό,τι στη Βόρεια Αμερική και στη Βορειο-Δυτική Ευρώπη. Από μελέτες ασθενών-μαρτύρων, σε Ελληνίδες παρατηρήθηκε μείωση του κινδύνου για ΚΜ κατά 25% μεταξύ αυτών των οποίων η πρόσληψη ελαιόλαδου ξεπερνούσε τη μία φορά την ημέρα [89]. Ο μηχανισμός που προτείνεται δεν αφορά το ελαϊκό οξύ, το οποίο υπάρχει σε ικανοποιητική ποσότητα και σε άλλα έλαια, (όπως το αραβοσιτέλαιο και το έλαιο καρύδας), τα όποια δεν εμφανίζουν καμία προστατευτική δράση, αλλά πιθανότατα το σκουαλένιο, ένα τερπένιο που συμμετέχει στο μεταβολισμό της διαιτητικής χοληστερόλης [89] .

Κόκκινο Κρέας

Αρκετές μελέτες έχουν διερευνήσει τη σχέση μεταξύ της πρόσληψης κρέατος μαγειρεμένου σε υψηλές θερμοκρασίες και του κινδύνου του καρκίνου του μαστού. Ορισμένες δεν έδειξαν καμία συσχέτιση, ενώ άλλες ανέφεραν θετική σχέση. Μια μελέτη διαπίστωσε ότι γυναίκες που είχαν μια τακτική πρόσληψη καλοψημένου κρέατος είχαν 4,6 φορές αυξημένο κίνδυνο για τον καρκίνο του μαστού. Σε μια μεγαλύτερη μελέτη κοόρτης (n = 61 433), καμία συσχέτιση δεν βρέθηκε μεταξύ της πρόσληψης του συνολικού κόκκινου κρέατος, του φρέσκου κόκκινου κρέατος ή του επεξεργασμένου κρέατος και του κινδύνου του καρκίνου του μαστού, όταν η υψηλή συνολική πρόσληψη κόκκινου κρέατος (98 g / d) συγκρίθηκε με την αντίστοιχη χαμηλή (<46 g / d). Μεταξύ

των γυναικών που κατανάλωσαν κόκκινο κρέας, ο υψηλότερος κίνδυνος παρατηρήθηκε σε όσες ήταν μετα-εμμηνοπαυσιακές σε σχέση με τις προ-εμμηνοπαυσιακές. Μια πιθανή εξήγηση για την ασυνέπεια μεταξύ της πρόσληψης κρέατος και του κινδύνου του καρκίνου του μαστού είναι ότι η επίδραση του κρέατος διαφέρει ανάλογα με τον τύπο που καταναλώνεται, τη μέθοδο μαγειρέματος, και το βαθμό ψησίματος. Συγκεκριμένα, η ποσότητα των μεταλλαξιογόνων παραγόντων, ετεροκυκλικών αμινών και πολυκυκλικών αρωματικών υδρογονανθράκων, που περιέχονται στο κρέας, σχετίζονται με μεθόδους μαγειρέματος, καθώς και με τη θερμοκρασία και τη διάρκειά του. Αυτές οι μεταλλαξιογόνες ενώσεις έχει αποδειχθεί ότι επάγουν όγκους του μαστικού αδένα σε ζωικά μοντέλα μέσω της μεταλλαξιογόνου δράσης τους [1, 90].

Ορισμένες μελέτες παρατήρησης κατάφεραν να αναδείξουν συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης κόκκινου κρέατος και του κινδύνου εμφάνισης ΚΜ. Στην αρχή επικεντρώθηκαν στο κόκκινο κρέας ως πηγή ζωικής πρωτεΐνης ή λίπους. Στη συνέχεια διαπιστώθηκε ότι η πρόσληψη κρέατος (αλλά όχι του συνολικού λίπους ή πρωτεΐνης) αύξησε αισθητά τον κίνδυνο του ΚΜ, με αποτέλεσμα να προταθεί ο μηχανισμός των μεταλλαξιογόνων ενώσεων που προαναφέρθηκε [89].

Πουλερικά

Δεν υπάρχει καμία βεβαιότητα ότι η κατανάλωση πουλερικών σχετίζεται με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Η μέθοδος μαγειρέματος μπορεί να σχετίζεται με τη νόσο [89]. Η προετοιμασία του κρέατος, η παρουσία κορεσμένων, μονοακόρεστων και ω-6 πολυακόρεστων λίπη στο δέρμα του κοτόπουλου, καθώς και οι μεταλλαξιογόνες ενώσεις που μπορεί να δημιουργηθούν στο δέρμα του ζώου κατά τη διάρκεια της παρασκευής του, αποτελούν συγχυτικούς παράγοντες που αλλοιώνουν τα συμπεράσματα των μελετών [89].

Ψάρια και ιχθυέλαια

Λίγες επιδημιολογικές μελέτες έχουν ερευνήσει τη σχέση μεταξύ της πρόσληψης ψαριών και ιχθυελαίων και του ΚΜ. Οι προοπτικές μελέτες είτε δεν έχουν αναφέρει σχέση της πρόσληψης και του ΚΜ είτε κατέγραψαν προστατευτική επίδραση [89]. Επίσης, έχει εξεταστεί η σχέση μεταξύ της διαιτητικής πρόσληψης των ω-3 PUFA ή συμπληρώματα ιχθυελαίων με τη συνολική επιβίωση [117]. Οι Patterson et al. έδειξε ότι οι γυναίκες με την υψηλότερη πρόσληψη EPA και DHA από τα

τρόφιμα (237 mg/day), αλλά όχι από τα συμπληρώματα ιχθυελαίου, εμφάνισαν μια δόσοεξαρτώμενη μείωση της θνησιμότητας από κάθε αιτία [117]. Έδειξαν επίσης μειωμένο κίνδυνο επανεμφάνισης του καρκίνου του μαστού κατά 25% [87]. Συμπερασματικά, μια διατροφή πλούσια σε ψάρια θα μπορούσε να μειώσει τον κίνδυνο του καρκίνου του μαστού, αλλά τα στοιχεία φαίνεται να είναι ακόμα ανεπαρκή [89].

Οσπρια

Τα αποτελέσματα μιας μελέτης με αντικείμενο τα διαιτητικά πρότυπα προτείνουν ότι μια δίαιτα που χαρακτηρίζεται από χαμηλή πρόσληψη αμύλου και υψηλή κατανάλωση οσπρίων, σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο ΚΜ σε Λατινοαμερικανούς [118]. Σε παρόμοια αποτελέσματα κατέληξε και η μελέτη EPIC με μείωση του κινδύνου ΚΜ κατά 2% με αύξηση της ημερήσιας κατανάλωσης.[119]

Γαλακτοκομικά Προϊόντα:

Αρκετές επιδημιολογικές μελέτες ανέλυσαν τη σχέση μεταξύ των γαλακτοκομικών προϊόντων και του κινδύνου εμφάνισης ΚΜ. Στην περίπτωση του γάλακτος, η πλειονότητα των μελετών που αναφέρουν αύξηση του κινδύνου με μεγάλες προσλήψεις, βρίσκονται σε αναλογία με αυτές που δεν έχουν βρει καμία σχέση [89]. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και για την πρόσληψη τυριού. Διάφοροι μηχανισμοί έχουν προταθεί για την ερμηνεία αυτών των συγκεχυμένων αποτελεσμάτων. Τα λιπαρά οξέα, τα οποία είναι συνήθως παρόντα στο γάλα και τα γαλακτοκομικά τρόφιμα, ενδεχομένως να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης ΚΜ, αν και από την άλλη πλευρά, αυτά τα τρόφιμα είναι καλές πηγές ασβεστίου και συζευγμένου λινολεϊκού οξέος, ένα λιπαρό οξύ, το οποίο έδειξε τη μερικώς προστατευτική δράση έναντι των χημικά επαγόμενων μαστικών όγκων σε ζώα [89].

Τα τελευταία χρόνια, έχει δοθεί μεγαλύτερη προσοχή στο ρόλο των ορμονών όσο αφορά την αιτιολογία του καρκίνου του μαστού, μετά από αναφορές ότι τα υψηλά επίπεδα ενδογενών ορμονών και καθώς και η έκθεση σε εξωγενείς ορμόνες μέσω των τροφίμων (γαλακτοκομικών και κρέατος) και του περιβάλλοντος συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού [4]. Πολλές δραστικές ουσίες φαρμάκων έχουν επιτραπεί από τον Food and Drug Administration (FDA) για χρήση στην πρωτογενή παραγωγή κρέατος που προορίζεται για ανθρώπινη κατανάλωση. Αρκετές από αυτές είναι ενδογενείς ορμόνες (προπριονική τεστοστερόνη, οξική τρεμπολόνη, οιστραδιόλη,

ζερανόλη, προγεστερόνη, οξική μελενγοιστρόλη, και σωματοτροπίνη των βοοειδών). Διάφορες μελέτες σε ζωικά πρότυπα αλλά και σε ανθρώπους έχουν εντοπίσει συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων των κυκλοφορούντων ορμονών και του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού και η επικρατούσα θεωρία «των παραθύρων τοξικότητας» προτείνει ότι τα αποτελέσματα της έκθεσης καθορίζονται από το αναπτυξιακό παράθυρο, στο οποίο επιτελούνται η αλλαγές αυτές [4].

Η κατανόηση της επιβάρυνσης, που περιγράφει η έκθεση στις διατροφικές ορμόνες, απαιτεί στοιχεία για τα επίπεδα καταλοίπων τους στα ζωικά προϊόντα διατροφής. Για τις ορμόνες που χορηγούνται στα ζώα, προκειμένου να ληφθεί η έγκριση του FDA, οι φαρμακευτικές εταιρείες υποχρεούνται στη διεξαγωγή μελετών σίτισης που δείχνουν τα ποσοστά αυτών των ενώσεων στους βρώσιμους ιστούς των ζώων. Ωστόσο, ελάχιστα δεδομένα από αυτές τις μελέτες είναι διαθέσιμα στο ευρύ κοινό. Ακόμη και για τα φάρμακα, για τα οποία υπάρχει πρόσβαση στις επισημονικές μελέτες, η εμπιστοσύνη σε οποιοδήποτε από τα συμπεράσματα περιορίζεται από προβλήματα που σχετίζονται με το σχεδιασμό των μελετών και των αποτελεσμάτων αναφοράς. Ένα παράδειγμα είναι η περίπτωση της NADA 141-043, ένα φάρμακο που χορηγείται

Active ingredient	Beef	Dairy	Sheep	WG	FE	Estrus	Milk	Status
Estradiol benzoate	x			x	x	x		OTC
Melengestrol acetate	x			x	x	x		OTC
Progesterone	x		x	x	x	x		OTC
BST		x					x	OTC
Testosterone propionate	x			x	x			OTC
Trenbolone acetate	x			x	x			OTC
Zeranol	x		x	x	x			OTC

WG weight gain, FE feed efficiency, Estrus egulation/modification of estrus, Milk increased milk production, OTC over the counter, BST bovine somatotropin

Σχήμα 8: Φάρμακα που έχουν πάρει έγκριση από τον FDA ανά είδος, ένδειξη και κατάσταση [4]

στα βοειδή και περιέχει βενζοϊκή οιστραδιόλη. Η περίληψη του FDA που σχετίζονται με την έγκριση αυτή, εμφάνιζε σοβαρά προβλήματα, όσον αφορά το σχεδιασμό της μελέτης (δηλαδή, από τα 24 ζώα που εξετάστηκαν, τα 12 αποχώρησαν και μόνο με αυτά πραγματοποιήθηκαν οι έλεγχοι, οι οποίοι δεν είχαν αναλύσεις ούρων ή κοπράνων και control group. Μέσα στα πλαίσια αυτά, με ελλιπή ή ανεπαρκή δεδομένα μελετών που ελάχιστες περιλαμβάνουν ανθρώπους, δεν μπορούν να εξαχθούν σαφή συμπεράσματα.[4]

Αλκοόλ

Η κατανάλωση αλκοολούχων ποτών κατατάσσεται από το Αμερικανικό Ινστιτούτο Έρευνας για τον Καρκίνο (WCRF / AICR) ως αιτία του καρκίνου του μαστού [22]. Εκτιμάται ότι το 6% των περιστατικών καρκίνου του μαστού στο Ηνωμένο Βασίλειο συνδέονται με την κατανάλωση αλκοόλ [120]. Ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού είναι 7-12% υψηλότερος ανά ισοδύναμο αλκοόλ την ημέρα, σύμφωνα με μετα-αναλύσεις [121, 122]. Σε παγκόσμιο επίπεδο το 2012, 88.000 με 200.000 περιπτώσεις καρκίνου του μαστού και 38.000 θάνατοι από τη νόσο οφείλονταν στο αλκοόλ, με 18,8% των περιπτώσεων αυτών και 17,5% των θανάτων αυτών να παρατηρούνται σε γυναίκες ήπιους καταναλωτές αλκοόλ (<20 γρ/ημέρα) [123].

Η πλειοψηφία των ερευνών για την παθοφυσιολογική καρκινογόνο δράση του αλκοόλ επικεντρώνονται στην αιθανόλη. Η κατανάλωση αλκοόλ αυξάνει τις συγκεντρώσεις στον ορό των ενδογενών οιστρογόνων, ακόμη και σε χαμηλά επίπεδα κατανάλωσης (15 έως 30 γραμμάρια την ημέρα ή εναλλακτικά 1 1/4 ποτά για 2 1/2 ποτά την ημέρα). Επιπλέον, σε ER-θετικό ανθρώπινα μαστικά καρκινικά κύτταρα, η αιθανόλη επάγει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, επηρεάζοντας την γονιδιακή έκφραση [123]. Ένα μεγάλο σώμα των πειραματικών στοιχείων δείχνουν ότι IGF 1 επηρεάζει τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων του μαστού και τα φυσιολογικά επιθηλιακά κύτταρα μαστού. Αυτός ο πολλαπλασιασμός αυξάνει την πυκνότητα του μαστού και τα επίπεδα των οιστρογόνων των ωοθηκών. Μια μέτρια κατανάλωση αλκοόλ αυξάνει τη συγκέντρωση του IGF-1 [123]. Επίσης, η αλκοολική αφυδρογονάση (ADH) μεταβολίζει την αιθανόλη σε ακεταλδεϋδη, που έχει καρκινογόνο δράση. Τέλος, η αιθανόλη επηρεάζει το μεταβολισμό των πουρινών και των πυριμιδινών αναστέλλοντας την απορρόφηση του φυλλικού οξέως, που οδηγεί σε αυξημένες συγκεντρώσεις ομοκυστεΐνης, που επηρεάζουν τη δράση ενζύμων που συμμετέχουν στη μεθυλίωση του DNA επηρεάζοντας έτσι την έκφραση γονιδίων και την ακεραιότητα του γονιδιώματος [112].

Καρκίνος του Μαστού και Μεσογειακή Δίαιτα

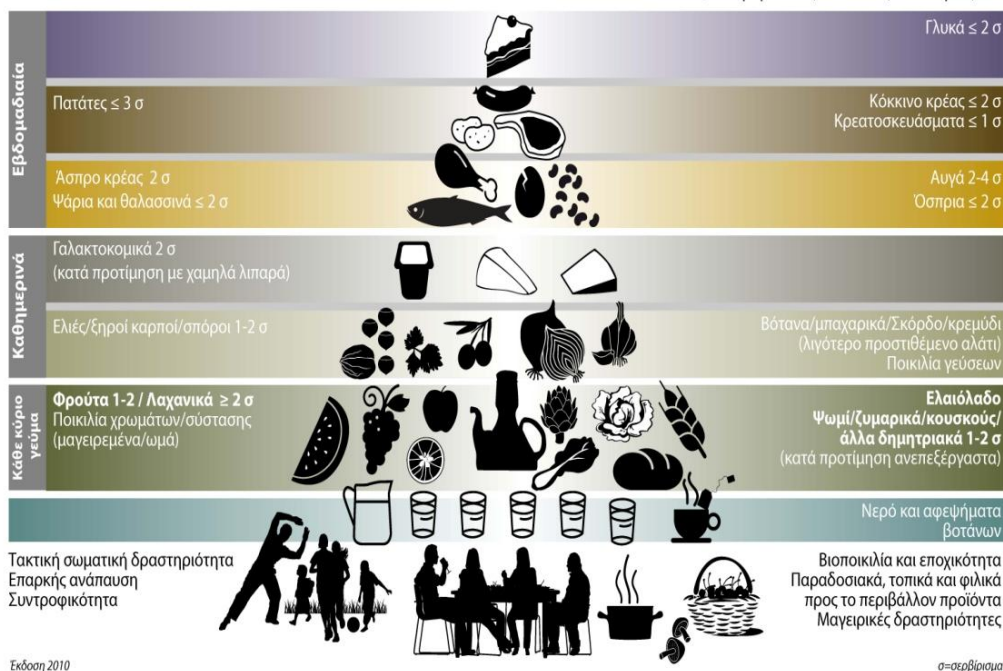
Η διατροφή ξεχωρίζει από τους τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου και έτσι έχει μελετηθεί σε πολυάριθμες μελέτες και ως επί το πλείστον με επίκεντρο συγκεκριμένα θρεπτικά μακροθρεπτικά ή μικροθρεπτικά συστατικά. Ωστόσο, τα τρόφιμα και τα θρεπτικά συστατικά δεν καταναλώνονται μεμονωμένα και, από επιδημιολογική άποψη, αποτελούν ένα σύνθετο πλέγμα αλληλοσχετιζόμενων παραγόντων [124]. Διάφορα διαιτητικά πρότυπα έχουν διερευνηθεί για τη σχέση τους με τον καρκίνο του μαστού, όπως η μεσογειακή δίαιτα, η παραδοσιακή δίαιτα, prudent δίαιτα, η δυτικού τύπου δίαιτα, το «υγιεινό» πρότυπο, δίαιτα πλούσια σε λαχανικά. Τα αποτελέσματα συστηματικών αναλύσεων δείχνουν ότι η κατανάλωση ενός διατροφικού πρότυπου πλούσιο σε λαχανικά, φρούτα, ψάρια, και σόγια αλλά και της Μεσογειακής Δίαιτας, μειώνει στατιστικά σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού [124].

Μεσογειακή διατροφή: ένας τρόπος ζωής για το σήμερα Διατροφικές οδηγίες για ενήλικες

Σερβίρισμα (σ): μικρότερο της τυπικής μερίδας εστιατορίου, ποικίλει ανά τρόφιμο



Κατανάλωση κρασιού με μέτρο, σεβόμενοι τις κοινωνικές πεποιθήσεις



Έκδοση 2010

σ=σερβίρισμα



Fundación
Dieta Mediterránea

ICAF
International Commission on the
Anthropology of Food and Nutrition



Predimed
Prevención con Dieta Mediterránea



Σχήμα 9: Η πυραμίδα της Μεσογειακής Διατροφής[125]

Η παραδοσιακή μεσογειακή διατροφή χαρακτηρίζεται από μια υψηλή πρόσληψη λαχανικών, οσπρίων και φρούτων, (που είναι καλές πηγές βιταμίνης C, A, E), ξηρών καρπών και δημητριακών (που στο παρελθόν ήταν σε μεγάλο βαθμό ανεπεξέργαστα), και η υψηλή πρόσληψη ελαιολάδου, αλλά χαμηλή πρόσληψη κορεσμένων λιπιδίων, μια μετρίως υψηλή πρόσληψη ψαριών (ανάλογα με την εγγύτητα της θάλασσας), μια χαμηλή έως μέτρια κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων (και, στη συνέχεια, κυρίως με τη μορφή τυριού ή γιαουρτιού), μια χαμηλή πρόσληψη του κρέατος και των πουλερικών, καθώς και τακτική, αλλά μέτρια κατανάλωση αιθανόλης, κυρίως με τη μορφή του κρασιού και γενικά κατά τη διάρκεια των γευμάτων [126].

Η μεσογειακή διατροφή έχει συσχετιστεί με μειωμένη συνολική θνησιμότητα από καρκίνο και καρδιαγγειακά κατά 24%[126]. Ελληνικές μελέτες αξιολόγησαν την επίδραση της Μεσογειακής διαίτας στην εξέλιξη του καρκίνου του μαστού. Η έρευνα αρχικά ενέταξε 16.172 γυναίκες, αλλά απέκλεισε από την τελική εκτίμηση 520 γυναίκες που δεν υποβλήθηκαν σε μακροχρόνιες παρατηρήσεις σε συγκεκριμένα στάδια της αξιολόγησης, και άλλες 845 γυναίκες οι οποίες, κατά τη διάρκεια της παρατήρησης, μεταξύ άλλων, άλλαξαν τις διατροφικές τους συνήθειες. Τέλος, 14.807 γυναίκες εξετάστηκαν, και η περίοδος της μελέτης κυμαινόταν από 9,8 έως 15,8 έτη. Κατά τη διάρκεια της μελέτης, 240 γυναίκες διαγνώστηκαν με καρκίνο του μαστού. Σε αυτή τη συγκεκριμένη ομάδα, η επίδραση της διατροφής μετρήθηκε με το MDS. Σημαντικές διαφορές στην εξέλιξη της νόσου παρατηρήθηκαν μόνο στην ομάδα των ηλικιωμένων μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών, στις οποίες κάθε 2 μονάδες αύξησης του MDS οδήγησαν σε 22% μείωση του κινδύνου εκδήλωση της νόσου [127]. Ωστόσο, σύμφωνα με μία ανασκόπηση, άλλες επιδημιολογικές μελέτες δεν επιβεβαιώνουν τα παραπάνω αποτελέσματα [128].

Η επίδραση του ελαιόλαδου στην πρόληψη του καρκίνου του μαστού παρατηρήθηκε σε μια κλινική δοκιμή που πραγματοποιήθηκε στην Ισπανία το χρονικό διάστημα 2003-2009. Στη μελέτη συμμετείχαν 4282 γυναίκες ηλικίας 60 έως 80 ετών, οι οποίες ήταν σε υψηλό κίνδυνο καρδιαγγειακών νόσων. Τυχαιοποιήθηκαν σε 3 ομάδες: 1) η μεσογειακή διατροφή με την προσθήκη έξτρα παρθένου ελαιόλαδου, 2) Μεσογειακή διατροφή σε συνδυασμό με μια ποικιλία από ξηρούς καρπούς ή 3) δίαιτα ελέγχου με μειωμένη περιεκτικότητα σε λίπος. Μετά από τη μέση παρακολούθηση 4,8 ετών, 35 ταυτολογήθηκαν ως επιβεβαιωμένες περιπτώσεις καρκίνου του μαστού. Στη συγκεκριμένη μελέτη για κάθε 1000 γυναίκες που κατανάλωσαν τη Μεσογειακή δίαιτα με αυξημένη ποσότητα παρθένου ελαιόλαδου, μόνο 1,1 αρρώστησε μέσα σε ένα χρόνο, ενώ στην ομάδα με αυξημένη ποσότητα ξηρών καρπών, 1.8 και 2,9 στην ομάδα ελέγχου. Αυτή ήταν η πρώτη

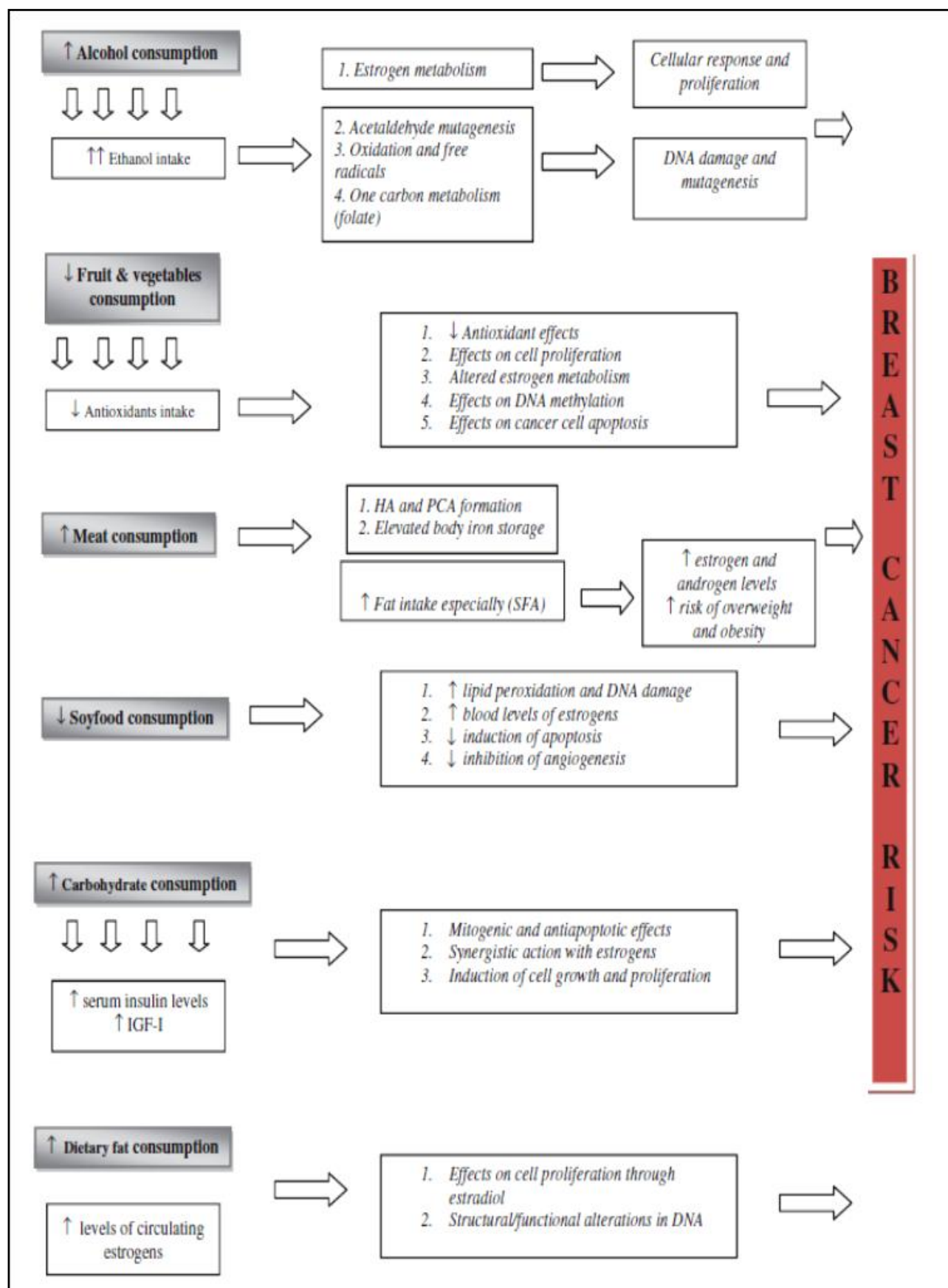
τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη που δείχνει την επίδραση της μακροχρόνιας διαιτητικής τροποποίησης σχετικά με την επίπτωση του καρκίνου του μαστού. Παρόλο που η συγκεκριμένη μελέτη είχε αρκετούς μεθοδολογικούς περιορισμούς, [129] τα αποτελέσματα δείχνουν την ευεργετική επίδραση της μεσογειακής διατροφής με την προσθήκη του έξτρα παρθένου ελαιολάδου στην πρωτογενή πρόληψη του καρκίνου του μαστού [130]. Μία πρόσφατη κλινική δοκιμή με μετα-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες που έπασχαν από καρκίνο του μαστού κατάφερε να αναδείξει την ευεργετική επίδραση της ΜΔ στο οξειδωτικό στρες [131].

Διάφοροι μηχανισμοί έχουν προταθεί για την εξήγηση της ευεργετικής δράσης της ΜΔ, με βασικότερο το οξειδωτικό στρες. Πλούσιες πηγές αντιοξειδωτικών, για παράδειγμα, είναι τα δημητριακά ολικής άλεσης που αποτελούν βασικό συστατικό της ΜΔ. Επίσης, τα δημητριακά ολικής αλέσεως περιέχουν υδατάνθρακες με χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη (GI), ενώ τα προϊόντα με υψηλό γλυκαιμικό δείκτη, σε αυτή την περίπτωση πολύ επεξεργασμένα δημητριακά, διεγείρουν την έκκριση ινσουλίνης και την αύξηση των επιπέδων του (IGF) με αποδεδειγμένο αντίκτυπο στην προώθηση του κινδύνου ανάπτυξης όγκων. Επίσης, οι πολυφαινόλες είναι ενώσεις κοινές στα φυτά, και ως φυσικά αντιοξειδωτικά μπορούν να προστατεύσουν το σώμα από τις αντιδραστικές ρίζες οξυγόνου (ROS) και αζώτου (RNS). Έχουν ακόμα την ικανότητα αποσιδήρωσης των ιόντων σιδήρου και χαλκού και μπορεί να εντείνουν τη δραστηριότητα των άλλων αντιοξειδωτικών. Οι πολυφαινόλες έχουν αγγειοδιασταλτικές, αντιβακτηριακές, αντι-ιικές, αντι-φλεγμονώδεις και αντι-θρομβωτικές ιδιότητες, καθώς θεωρούνται ότι είναι ορισμένες από τις πιο αποτελεσματικές ουσίες που εμποδίζουν καρδιαγγειακές και ογκολογικές νόσους.

Η ρεσβερατρόλη είναι μια φυσική phytoalexin, η οποία βρίσκεται στη φλούδα των κόκκινων φρούτων, συμπεριλαμβανομένων των σταφυλιών. Είναι επίσης παρούσα σε υψηλές συγκεντρώσεις στο κρασί, ως επί το πλείστον στο κόκκινο. Αυτή η ένωση έχει ένα ευρύ φάσμα βιολογικής δραστηριότητας, συμπεριλαμβανομένης της κυτταροτοξικής δραστηριότητας, της αντιμυκητιακής, αντιμικροβιακής, αντιιικής και κυτταροπροστατευτικής δράσης και προστατεύει επίσης έναντι της ανάπτυξης των νευροεκφυλιστικών διεργασιών. Σε ευνοϊκές συνθήκες για την εμφάνιση της παχυσαρκίας, η οποία επηρεάζεται από τη κατανάλωση δίαιτας σε υψηλής περιεκτικότητας λιπαρά υψηλής θερμιδικής αξίας, η ρεσβερατρόλη επηρεάζει τη ρύθμιση της ενεργειακής ισορροπίας, μέσω ενεργοποίησης της ανορεξιογόνου πρωτεΐνης SIRT1 από τη ρεσβερατρόλη. Σχετικά με τις δράσεις της στον καρκίνο, ελέγχει την κυτταρική διαίρεση και επάγει την απόπτωση των καρκινικών κυττάρων του μαστού με τη δράση της στη πρωτεΐνη p-53 [53]. Μια άλλη ένωση, η οποία εμφανίζει

προστατευτικές ιδιότητες στον καρκίνο μαστού, είναι η urolithin B. Είναι ένας μεταβολίτης του ελλαγικού οξύ στο ρόδι, το οποίο σχηματίζεται υπό την επίδραση της βακτηριακής γλωρίδας του γαστρεντερικού συστήματος. Η Urolithin B αναστέλλει τη δράση της αρωματάσης καθώς και η διαδικασία του πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων στον μαστικό αδένα in vitro. Μία από τις φυσικές αντιοξειδωτικές ουσίες είναι το λυκοπένιο, μία φωτεινή κόκκινη χρωστική των καροτενοειδών που βρέθηκαν στις ντομάτες. Οι μαγειρικές διαδικασίες που χρησιμοποιούν υψηλή θερμοκρασία όπως το ψήσιμο, το βράσιμο ή ο ατμός αύξανουν τη βιοδιαθεσιμότητα στο σώμα. Το λυκοπένιο παρουσιάζει αντικαρκινική δραστηριότητα, η οποία συνδέεται με αντιοξειδωτικές, αντιφλεγμονώδεις και ανοσοτροποποιητικές ιδιότητές του και ανταγωνίζεται με τα οιστρογόνα για τους υποδοχείς οιστρογόνων ΕΚα και ΕΚβ. Η ΜΔ είναι πλούσια σε φρέσκες και μαγειρεμένες ντομάτες, παρασκευασμένες με τη χρήση υψηλών θερμοκρασιών που καταναλώνονται στη μορφή σάλτσες. Το ενδιαφέρον για τη μεσογειακή διατροφή οδήγησε επίσης στην έρευνα σχετικά με το ρόλο του ελαιολάδου, που είναι το κυρίαρχο λίπος σε αυτή τη δίαιτα. Ιδιαίτερη προσοχή εφιστάται στο προστατευτικό του αποτέλεσμα σε καρδιαγγειακές παθήσεις, αλλά και στον καρκίνο. Τα φυσικά αντιοξειδωτικά στο ελαιόλαδο, όπως οι φαινόλες, στερόλες, καροτενοειδή, τοκοφερόλη, σκουαλένιο μπορούν να προστατεύσουν το σώμα από τις δυσμενείς επιπτώσεις που προκαλούνται από τις ελεύθερες ρίζες [56]. Οι δράσεις της βιταμίνης Ε, η οποία βρίσκεται σε μεγάλες ποσότητες στο ελαιόλαδο, οφείλονται κατά κύριο λόγο στις αντιοξειδωτικές του ιδιότητες. Σε τρεις ανεξάρτητες επιδημιολογικές μελέτες παρατηρήθηκε μια σημαντική συσχέτιση μεταξύ της ποσότητας του λίπους στη διατροφή και τον κίνδυνο εξέλιξης της νόσου. Ο μεγαλύτερος κίνδυνος εξέλιξης της νόσου παρατηρήθηκε στο γυναικείο πληθυσμό, οι δίαιτες του οποίου ήταν πλούσιες σε κορεσμένα ζωικά λίπη.[132]

Με βάση δεδομένα των τελευταίων ετών, ο συνδυασμός της υψηλής πρόσληψης ω-3 λιπαρών οξέων (στα θαλασσινά και στα ψάρια), χαμηλού επιπέδου κατανάλωση ω-6 λιπαρών οξέων (σε φυτικά έλαια και λίπη) και μια υψηλή πρόσληψη μονοακόρεστων λιπών (σε ελαιόλαδο), τα οποία είναι βασικά συστατικά της μεσογειακής διαίτας, αποτελούν ένα ισχυρό «αντι-HER-2" κοκτέιλ [89].



Σχήμα 10 Μηχανισμός σχέσης μεταξύ διατροφικών παραγόντων και του καρκίνου του μαστού [1]

Για την παρασκευή των πιάτων, εκτός από τα βασικά προϊόντα, χρησιμοποιείται επίσης μια ποικιλία από βότανα και μπαχαρικά που ενισχύουν τη γεύση των τροφίμων, αλλά και έχουν θεραπευτικές ιδιότητες. Περιέχουν βιοενεργά συστατικά με αντικαρκινικές ιδιότητες, όπως η απιγενίνη και η κερκετίνη (βασιλικός, ρίγανη), ροσμαρινικό οξύ (δενδrolίβανο), κουρκουμίνη (Κουρκουμάς) και Ζιγγίβερη (πιπερόριζα), αλισίνη (σκόρδο), και απιγενίνη (βασιλικός, μαντζουράνα). Η επίδραση των αντικαρκινικών βοτάνων μπορεί να προκύψει από την αντιοξειδωτική τους, αντι-φλεγμονώδη, και αντιμικροβιακή τους δράση, καθώς και από την αναστολή της βιο-ενεργοποίησης των καρκινογόνων ουσιών στο σώμα. Για παράδειγμα, το εκχύλισμα δενδrolίβανου αυξάνει την επίδραση αντικαρκινικών φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του καρκίνου του μαστού (Ταμοξιφαίνη, trastuzumab, πακλιταξέλη).

Συμπερασματικά, συνοψίζοντας όλα τα δεδομένα που προαναφέρθηκαν, το Αμερικανικό Ινστιτούτο Έρευνας για τον Καρκίνο (WCRF / AICR) αναφέρει ότι υπάρχουν συγκεχυμένα δεδομένα σχετικά με τη σχέση μεταξύ του προ-εμμηνοπαυσιακού κίνδυνου ΚΜ και της πρόσληψης δημητριακών (σιτηρά) και των προϊόντων τους, φυτικών ινών, πατάτας, λαχανικών, φρούτων, όσπριων, σόγιας και των προϊόντων κρέατος, πουλερικών, ψαριών, αυγών, γάλακτος και γαλακτοκομικών προϊόντων, λιπών και ελαίων, συνολικού λίπους (καμία απόφαση για την προ-εμμηνοπαυση καρκίνου του μαστού, αλλά αυξημένος κίνδυνος για μετεμμηνοπαυσιακό καρκίνο του μαστού), φυτικού λίπους, των trans-λιπαρών οξέων (δεν υπάρχει απόφαση για τον προ-εμμηνοπαυσιακό ΚΜ), διαιτητικής χοληστερόλης, ζάχαρης (σουκρόζης), σακχάρων (δεν υπάρχει απόφαση για την προ-εμμηνοπαυση καρκίνου του μαστού), ζαχαρούχων τροφίμων και ποτών, καφέ, τσάι, αμύλου, γλυκαιμικού δείκτη, πρωτεΐνης, βιταμίνης Α, ριβοφλαβίνης, βιταμίνης Β6, φυλλικού οξέος, βιταμίνης Β12, βιταμίνης C, βιταμίνης D, βιταμίνης E, ασβέστιου, σιδήρου, σελήνιου, καδμίου, καροτενοειδών, ισοφλαβόνων, διατροφικών προτύπων. Περισσότερο σαφή δεδομένα υπάρχουν για τον ρόλο της κατανάλωσης αλκοόλ, διαιτητικού λίπους, trans λιπαρών οξέων, απλών σακχάρων και αύξησης του σωματικού βάρους κατά την ενήλικη ζωή για τον κίνδυνο εμφάνισης μετα-εμμηνοπαυσιακού καρκίνου του μαστού και αποτελεί πρόκληση για περισσότερες μελέτες [33].

1.6 Breast Cancer Survivors

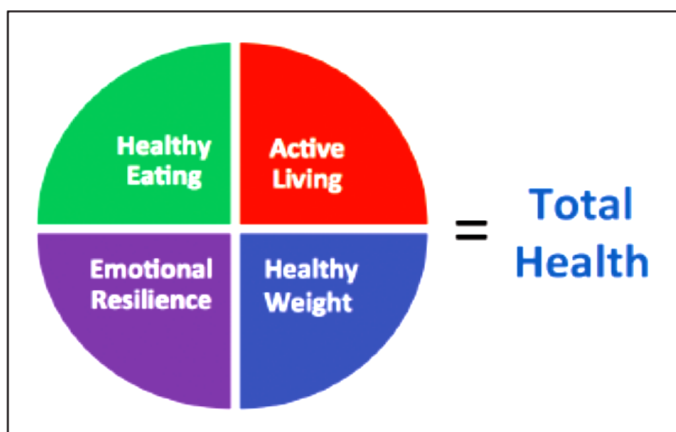
Το εθνικό αντικαρκινικό ινστιτούτο της Αγγλίας (NCI) όρισε τους επιζήσαντες από τον ΚΜ ως τα άτομα που διαγνώστηκαν με τη νόσο αλλά εξακολουθούν να ζουν ως επιζήσαντες χωρίς να έχει σημασία ο χρόνος που έγινε η διάγνωση ή αν αντιμετωπίστηκε με επιτυχία η νόσος[133]. Παγκοσμίως, οι επιζώντες του καρκίνου του μαστού αποτελούν την μεγαλύτερη ομάδα επιζώντων του καρκίνου [134]. Με περισσότερα από 4500 νέα κρούσματα καρκίνου του μαστού κάθε χρόνο στην Ελλάδα και με δεκαετή επιβίωση που ξεπερνάει το 80%, οι επιζήσαντες του καρκίνου του μαστού αποτελούν μια αξιόλογη σε μέγεθος ομάδα του πληθυσμού [31]. Σύμφωνα με προοπτικές μελέτες, οι επιζώντες του καρκίνου του μαστού έχουν περίπου δύο έως πέντε φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης δευτέρου πρωτοπαθούς καρκίνου του μαστού [135, 136]. Αν εξαιρεθούν οι δεύτερες εκδηλώσεις καρκίνου του μαστού που εντοπίζονται εντός δύο ετών από την πρώτη διάγνωση και μπορεί στην πραγματικότητα να προέρχονται από την εξάπλωση του πρωτογενούς όγκου, ο κίνδυνος δευτέρου πρωτοπαθούς καρκίνου του μαστού παραμένει σημαντικά αυξημένος έως και 20 χρόνια μετά από την αρχική διάγνωση [136].

Στον καρκίνο του μαστού, το υπέρβαρο και η παχυσαρκία συνδέονται με ένα υψηλότερο κίνδυνο δευτερογενών όγκων, υποτροπής και τη θνησιμότητας [137]. Στους επιζώντες του καρκίνου του μαστού, ο κίνδυνος της δεύτερης εκδήλωσης της νόσου αυξάνεται κατά 14% για κάθε αύξηση του δείκτη μάζας σώματος κατά 5 μονάδες [138]. Δυστυχώς, μέχρι και το 71% των επιζώντων είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι, και 68-80% δεν πληρούν τις οδηγίες του Αμερικανικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου [137]. Για κάθε γυναίκα που διαγνωστεί με καρκίνο του μαστού, η επίτευξη ή διατήρηση ενός επιθυμητού βάρους μπορεί να είναι μία από τις πιο σημαντικές επιδιώξεις. Η πλειοψηφία των μελετών που πραγματοποιούνται κατά τη διάρκεια αρκετών δεκαετιών δείχνουν ότι το υπέρβαρο και η παχυσαρκία κατά τη στιγμή της διάγνωσης είναι ένας φτωχός προγνωστικός παράγοντας και μπορεί να σχετίζεται με λιγότερο ευνοϊκή υγεία των λεμφαδένων, καθώς και μια ποικιλία ανεπιθύμητων συμβάντων (π.χ. ετερόπλευρη ασθένεια, υποτροπή ή συνολική θνησιμότητα. Τα αποτελέσματα της Nurses 'Health Study επιβεβαιώνουν αυτά τα ευρήματα [139]. Οι γυναίκες που αύξησαν τον ΔΜΣ τους κατά 0,5 έως 2 μονάδες βρέθηκαν να έχουν 40% μεγαλύτερη πιθανότητα υποτροπής, και όσες αύξησαν πάνω από 2 μονάδες ΔΜΣ είχαν 53% μεγαλύτερη πιθανότητα. Στη μελέτη αυτή, επιζώντες στους οποίους δεν υπήρξε μειωμένο σωματικό βάρος παρουσίασαν σημαντικά χειρότερη έκβαση.[140] Ωστόσο, άλλες πρόσφατες μελέτες δεν έχουν βρει

το ίδιο αποτέλεσμα της αύξησης βάρους στη πρόγνωση της νόσου [139]. Ωστόσο, η ανεξήγητη απώλεια βάρους αλλά και η μειωμένη απώλεια λιπώδους ιστού, που μπορεί να οδηγήσει σε σαρκopenία, μπορεί να είναι ένα σύμπτωμα της υποτροπιάζουσας νόσου και θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Επιπλέον, πρόσφατη επισκόπηση της επιστημονικής βιβλιογραφίας έχει τεκμηριώσει ότι η ελεγχόμενη απώλεια βάρους προωθεί ευνοϊκές αλλαγές σε βιοδείκτες που σχετίζονται με τον καρκίνο του μαστού-σχετικών, όπως τα οιστρογόνα και φλεγμονώδεις δείκτες [139].

Ο ρόλος της διατροφής στον κίνδυνο επανεμφάνισης καρκίνου του μαστού είναι λιγότερο μελετημένος σε σχέση τον κίνδυνο πρώτης εμφάνισης [139]. Η έρευνα είναι σε εξέλιξη για την αξιολόγηση διαφόρων συστατικών των διατροφικών προτύπων σε σχέση με τον καρκίνο. Μια μελέτη παρατήρησης διαπίστωσε ότι τα διατροφικά πρότυπα ήταν σημαντικά για τη συνολική επιβίωση μεταξύ των επιζώντων του καρκίνου του μαστού, με εκείνους που έτρωγαν μια δυτικού τύπου διατροφή να έχουν φτωχότερη συνολική επιβίωση και εκείνους που ακολουθούσαν ένα διατροφικό πρότυπο το οποίο χαρακτηρίζεται από υψηλές ποσότητες φρούτων, λαχανικών και δημητριακών ολικής αλέσεως, να έχουν καλύτερη συνολική επιβίωση. Ένας παράγοντας που τείνει να διαχωρίσει αυτά τα δύο διατροφικά πρότυπα είναι το λίπος. Ωστόσο, μέχρι σήμερα, τα στοιχεία δεν είναι στατιστικά σημαντικά [139].

Δύο μεγάλες κλινικές δοκιμές έχουν εξετάσει κατά πόσον η αλλαγή στη διατροφή μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο υποτροπής και να οδηγήσει σε αύξηση της συνολικής επιβίωσης σε γυναίκες που έχουν διαγνωστεί με καρκίνο του μαστού [141, 142]. Οι δύο μελέτες δεν συμφωνούν στα συμπεράσματα τους για τον ρόλο της μείωσης του διαιτητικού λίπους σχετικά με τον κίνδυνο επανεμφάνισης. Για την κατανάλωση φρούτων και λαχανικών τα αποτελέσματα ήταν περισσότερο ενθαρρυντικά. Η κατανάλωση καροτενοειδών (ένας βιολογικός δείκτης της πρόσληψης των έντονα χρωματισμένων λαχανικών και φρούτων)



Σχήμα 11: Το μοτίβο της συνολικής υγείας των επιζήσαντων από τον καρκίνο του μαστού[5]

βρέθηκε να σχετίζεται με μεγαλύτερη επιβίωση χωρίς υποτροπή, ανεξάρτητα από το στάδιο της μελέτης, γεγονός που υποδηλώνει ότι η πρόσληψη λαχανικών και φρούτων πριν από τη διάγνωση του καρκίνου του μαστού μπορεί να βελτιώσει την πρόγνωση. Οι μηχανισμοί που προτάθηκαν είναι η μειωμένη πρόσληψη συνολικών θερμίδων, απλών υδατανθράκων, κορεσμένων και τρανς λιπαρών οξέων λόγω μειωμένης συνολικής ενεργειακής πυκνότητας της διατροφής και των φυτικών ινών που συνδέονται με βελτιωμένο κορεσμό. Η Nurses Health Study που παρακολούθησε γυναίκες για 10 χρόνια μετά τη διάγνωση, δείχνουν ότι μια υγιεινή διατροφή, με υψηλή πρόσληψη φρούτων, λαχανικών και δημητριακών ολικής αλέσεως και η χαμηλότερη πρόσληψη της προστιθέμενης ζάχαρης, επεξεργασμένων δημητριακών και ζωικών προϊόντων, δεν είχαν σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά υποτροπής, αν και οι γυναίκες που αναφέρουν αυτό το μοτίβο διατροφής είχαν σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά θνησιμότητας από άλλες ασθένειες, όπως οι καρδιακές παθήσεις [140]. Αναφορικά με τη ΜΔ και τον ρόλο της στο κίνδυνο επανεμφάνισης του καρκίνου, ελάχιστα δεδομένα υπάρχουν για τον κίνδυνο ΚΜ. Η προοπτική μελέτη DIANA-5 trial αναμενόταν να ολοκληρωθεί το 2015 και ήταν μια προοπτική κλινική μελέτη παρέμβασης μέσω της ΜΔ με στόχο να διερευνήσει τον κίνδυνο επανεμφάνισης της νόσου. Προς το παρόν, δεν έχουν δημοσιευθεί τα αποτελέσματά της και ο προτεινόμενος προστατευτικός ρόλος της ΜΔ εξετάζεται μέσω από τις ευεργετικές δράσεις των αρχών της (αυξημένη κατανάλωση φρούτων, λαχανικών, ελαιόλαδου)[143]

Ο κίνδυνος της δεύτερης εκδήλωσης της νόσου σε φορείς της μετάλλαξης BRCA1 ή BRCA2 είναι περίπου διπλάσιος σε άτομα που είχαν ήδη εμφανίσει καρκίνο του μαστού, σε σχέση με εκείνους που νόσησαν για πρώτη φορά [27]. Οι νέες θεραπείες έχουν οδηγήσει σε καλύτερη πρόγνωση, αλλά ακόμα σήμερα περίπου το 20% των γυναικών, που διαγνώστηκαν αρχικά με καρκίνο του μαστού, θα αναπτύξουν συστηματική υποτροπή (μεταστατικό καρκίνο του μαστού) εντός 5 ετών [111]. Τα αποτελέσματα μιας πρόσφατης μετα-ανάλυσης δείχνουν ότι η αυξημένη διαιτητική πρόσληψη βιταμίνης C συσχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με μειωμένο κίνδυνο συνολικής θνησιμότητας και από τον καρκίνο του μαστού (100mg/day, -23% κινδύνου συνολικής θνησιμότητας)[144].

Το Αμερικανικό Αντικαρκινικό Ινστιτούτο συμπεραίνει ότι είναι σημαντικό να τηρούνται οι διατροφικές συστάσεις και οι οδηγίες για τη σωματική δραστηριότητα, για να μειωθεί ένας δεύτερο-πρωτοπαθής καρκίνος του μαστού και καρδιακή νόσος που είναι ιδιαίτερα σημαντική για τους επιζήσαντες. Η δίαιτα θα πρέπει να είναι πλούσια σε λαχανικά και τα φρούτα, να έχουν χαμηλές ποσότητες κορεσμένων λιπών, και να περιλαμβάνουν επαρκείς ποσότητες φυτικών ινών. Το πιο σημαντι-

κό θα ήταν οι επιζώντες του καρκίνου του μαστού να προσπαθήσουν για την επίτευξη και τη διατήρηση ενός υγιούς βάρους μέσω μιας ισορροπημένης διατροφής και η τακτικής άσκησης [139].

1.7 Καρκίνος και Οξειδωτικό Stress

Το οξειδωτικό στρες έχει σημαντικό ρόλο στη δημιουργία και στην εξάπλωση του καρκίνου. [145]. Τα δραστικά είδη οξυγόνου (ROS) περιλαμβάνουν μία μεγάλη ομάδα μικρών μορίων που προέρχονται από το οξυγόνο και περιλαμβάνουν αντιδραστικά και μη αντιδραστικά είδη. Οι δραστικές ρίζες, όπως του υπεροξειδίου ($O_2 \bullet^-$), υδροξυλίου ($OH\bullet$), και υπεροξυλίου ($RO_2\bullet$) είναι βραχύβια, ιδιαίτερα ηλεκτρονιόφιλα, και αντιδραστικά μόρια με ένα ασύζευκτο ηλεκτρόνιο στην εξωτερική τους στιβάδα, λόγω του οποίου έχουν τη τάση να αντιδρούν με άλλες ενώσεις και δρουν ως ηλεκτρόνιο δέκτες ή οξειδωτικοί παράγοντες. Τα κυριότερα οξειδωτικά μόρια περιλαμβάνουν τα αντιδραστικά είδη οξυγόνου (ROS), άζωτου (RNS), χλωρίου (RCS), και θείου, με πιο σημαντικά μόρια να είναι τα ROS [145]. Τα δραστικά είδη οξυγόνου παράγονται συνεχώς τόσο από ενζυματικές και μη-ενζυματικές αντιδράσεις. Στις αντιδράσεις που καταλύονται από ένζυμα που παράγουν ROS περιλαμβάνονται εκείνες της οξειδάσης του NADPH (NOX), της οξειδάσης της ξανθίνης, όπως και τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450, της λιποξυγενάσης, και της κυκλοοξυγενάσης. Η αναπνευστική αλυσίδα αποτελεί μια μη-ενζυμική πηγή παραγωγής αντιδραστικών μορίων οξυγόνου [146]. Οι ελεύθερες ρίζες, εκτός από τον σχηματισμό τους στο φυσιολογικό κυτταρικό μεταβολισμό στους αερόβιους οργανισμούς, προέρχονται και από ορισμένες εξωγενείς πηγές, όπως οι ιοντίζουσες ακτινοβολίες, η υπεριώδης ακτινοβολία, τα ναρκωτικά και οι καρκινογόνες ενώσεις [147].

Τα καρκινικά κύτταρα συνήθως χαρακτηρίζονται από υψηλά επίπεδα αντιδραστικών μορίων οξυγόνου αλλά, προς το παρόν, δεν είναι γνωστό εάν αυτό φαινόμενο είναι η αιτία ή η συνέπεια της νόσου. Η καρκινογένεση είναι μια πολύπλοκη διαδικασία που περιλαμβάνει μια αλληλουχία κυτταρικών και μοριακών γεγονότων που προάγουν τη μετατροπή ενός φυσιολογικού κυττάρου σε ένα καρκινικό κύτταρο, τα οποία περιλαμβάνουν ένα μόνιμο κυτταρικό πολλαπλασιασμό, απώλεια μιτωτικού ελέγχου, αντοχή στον κυτταρικό θάνατο, αντιγραφική αθανασία, αυξημένη διηθητική και μεταστατική ικανότητα, γενετική αστάθεια και μεταβολική απορρύθμιση. Νέα δεδομένα υπογραμμίζουν τον ρόλο των ROS που εμπλέκονται σε όλα τα στάδια [146]. Τα μόρια ROS αντιδρούν με βιολογικά μόρια, όπως το DNA, προκαλώντας βλάβες με αποτέλεσμα μεταλλάξεις γονιδίων και επαγωγή αλλαγών στη μεταγραφική διαδικασία, καθώς και με αλλαγές στη σηματοδότηση

μονοπατιών και, τελικά, την εμφάνιση του καρκίνου[145]. Εάν δεν επιδιορθωθούν, μπορούν να οδηγήσουν σε μεταλλαξογένεση και γενετική αστάθεια, που είναι χαρακτηριστικό γνώρισμα του καρκίνου [147]. Η γαλακτοϋπεροξειδάση ένα ένζυμο που εμπλέκεται στον μεταβολισμό της οιστραδιόλης που παράγεται στο μαστικό αδένα μέσω της οξειδωσης της 17-οιστραδιόλης προκαλεί οξειδωτικό στρες στο καρκίνωμα του μαστού. Επίσης, η φλεγμονή που παρατηρείται στον καρκίνο του μαστού και περιλαμβάνει ανοσοκύτταρα, συμπεριλαμβανομένων των μακροφάγων και των ουδετερόφιλων προκαλούν αυξημένη παραγωγή ROS. Η ταχεία αύξηση των όγκων του μαστού συνοδεύεται με έλλειψη γλυκόζης του αίματος και με υποξία, που συνδέεται με αυξημένη παραγωγή ROS και με οξειδωτικό στρες. Τέλος, οι ελεύθερες ρίζες μέσα στο περιβάλλον του όγκου, όταν αντιδρούν με καταλυτικές ομάδες στην ενεργό θέση των αναστολέων, προκαλούν τη αδρανοποίησή τους, τη ενεργοποίηση πρωτεασών, με επακόλουθες μεταστάσεις σε καρκινικά κύτταρα.[145]

Τα αντιοξειδωτικά είναι οι μηχανισμοί άμυνας του οργανισμού κατά των οξειδωτικών μορίων που διατηρούν οξειδοαναγωγική κατάσταση και εξουδετερώνουν τα αντιδραστικά είδη. Το περισσότερο σημαντικά αντιοξειδωτικά ένζυμα είναι η καταλάση (CAT), η γλουταθειόνη της υπεροξειδάσης (GPX), και τα μη-ενζυματικά αντιοξειδωτικά συμπεριλαμβανομένων της βιταμίνης E, βιταμίνη C (ασκορβικό οξύ), βιταμίνη A, τα φλαβονοειδή, τη λευκωματίνη, τη γλουταθειόνη, μεταβολίτες των πολυφαινολών[145].

Το συνένζυμο Q10, επίσης γνωστό ως ουβικινόνη, συνένζυμο Q και CoQ10, είναι ένα συνένζυμο που είναι πανταχού παρόν στο σώμα των περισσότερων θηλαστικών [148]. Συναντάται στα περισσότερα ευκαρυωτικά κύτταρα, κυρίως στα μιτοχόνδρια, και αποτελεί συστατικό της αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων και συμμετέχει στην αερόβια κυτταρική αναπνοή, η οποία παράγει ενέργεια με τη μορφή του ATP. Ενενήντα πέντε τοις εκατό της ενέργειας του ανθρώπινου σώματος δημιουργείται με αυτόν τον τρόπο. Ως εκ τούτου, τα όργανα με τις υψηλότερες ενεργειακές απαιτήσεις, (όπως η καρδιά, το ήπαρ και οι νεφροί) έχουν τις υψηλότερες συγκεντρώσεις CoQ10. Το συνένζυμο Q10 είναι το μόνο λιποδιαλυτό αντιοξειδωτικό που συντίθεται από τον άνθρωπο. Είναι απαραίτητο για την επιβίωση του ευκαρυωτικού κύτταρου και ένα βασικό μόριο σε κάθε διαδικασία που απαιτεί ενέργεια, συμπεριλαμβανομένου του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, της απόπτωσης, της αγγειογένεσης, και της ανοσοποιητικής λειτουργίας, γεγονός που υποδηλώνει τους πολλαπλούς ρόλους του στην εμφάνιση και την εξέλιξη του καρκίνου [149] .

Παρά τον κρίσιμο ρόλο του CoQ10 σε πολλές κυτταρικές λειτουργίες, πιθανή σχέση της με την ανάπτυξη και εξέλιξη του καρκίνου δεν έχει λάβει την κατάλληλη προσοχή. Επιδημιολογικές ή κλινικές μελέτες με μετρήσεις του πλάσματος ή των επιπέδων του CoQ10 των ιστών είναι σπάνιες στη βιβλιογραφία. Οι Folkers, et al., ανέφεραν μειωμένα κυκλοφορούντα επίπεδα του CoQ10 σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού (n = 17) και μυελώματος (n = 15). Η ομάδα των Palan et al. σε μία συγχρονική μελέτη (n=230), ανέφεραν μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ τραχηλικής ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας και του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας με το σύνολο της κυκλοφορούσας συγκέντρωσης του CoQ10, καθώς και με α-τοκοφερόλη (αΤ) και γ-τοκοφερόλης (γΤ). Οι Rusciani, et al. ανέφεραν μια πολύ σημαντική συσχέτιση μεταξύ των συνολικών χαμηλών επιπέδων πλάσματος CoQ10 και τη μετάσταση και την πρόοδο σε 117 ασθενείς με μελάνωμα. Πρόσφατα, στη μεγαλύτερη επιδημιολογική μελέτη παρατηρήθηκε μια θετική συσχέτιση για τα προδιαγνωστικά κυκλοφορούντα συνολική επίπεδα CoQ10 και του καρκίνου του μαστού κινδύνου σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Γενικά τα χαμηλά επίπεδα του κυκλοφορούντος συνενζύμου Q10 (CoQ10) έχουν συσχετιστεί με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου και κακή πρόγνωση για διάφορους τύπους καρκίνου, ενώ μια πρόσφατη προοπτική μελέτη παρατήρησε μία θετική συσχέτιση των χαμηλών επιπέδων CoQ10 με τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Τόσο προοπτικές μελέτες φαίνεται συνεπής σε ότι οι γυναίκες με κυκλοφορούντα επίπεδα CoQ10 στην περιοχή των 500-800 ng / ml έχουν τον χαμηλότερο κίνδυνο για ανάπτυξη καρκίνου του μαστού.[149]

1.8 Φυσική Δραστηριότητα και Καρκίνος του Μαστού:

Αρκετές μελέτες και συστηματικές ανασκοπήσεις έχουν επικεντρωθεί στο ρόλο της φυσικής δραστηριότητας σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού. Σε μια μετα-ανάλυση με 717 επιζώντες του καρκίνου του μαστού που συμμετείχαν σε 14 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες, η σωματική δραστηριότητα οδήγησε σε στατιστικά σημαντική βελτίωση στην ποιότητα της ζωής, τη σωματική λειτουργία, και μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου, καθώς και μια μείωση της κόπωσης/ ατονίας. Σε μια άλλη μετα-ανάλυση με περισσότερους από 12.000 επιζώντες από καρκίνο του μαστού έδειξε ότι μετά τη διάγνωση σωματική δραστηριότητα συσχετίστηκε με 24% και 34% χαμηλότερο κίνδυνο για υποτροπή και θνησιμότητα, αντιστοίχως, και με 41% κίνδυνο θνησιμότητας από κάθε αίτια. Επίσης, η αερόβια σωματική δραστηριότητα και οι ασκήσεις με αντιστάσεις φαίνεται να είναι τόσο ασφαλής και αποτελεσματική για τη μείωση της επίπτωσης του λεμφοιδήματος και σαρκοπενίας μεταξύ των επιζήσαντων. Επιπλέον, επειδή η παχυσαρκία αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για λεμφοίδημα, η απώλεια βάρους συνιστάται μεταξύ των επιζώντων που είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι.[139]

2.Σκοπός της Μελέτης:

Σύμφωνα με τα προαναφερθέντα, οι επιζήσαντες από τον ΚΜ είναι μια πληθυσμιακή ομάδα με ιδιαίτερες διατροφικές ανάγκες λόγω του αυξημένου κινδύνου που διατρέχουν για δεύτερη εκδήλωση της νόσου και για συνολική θνησιμότητα και νοσηρότητα. Το οξειδωτικό στρες, η μειωμένη ποιότητα διατροφής, το διαταραγμένο διαιτητικό προφίλ, τα χαμηλά επίπεδα άσκησης και το υπερβάλλον σωματικό βάρος μπορούν να επηρεάσουν τον κίνδυνο αυτό. Υπάρχουν ενδείξεις του ρόλου της ισορροπημένης διατροφής, ιδίως εντός του Μεσογειακού προτύπου, στη μείωση του κινδύνου ΚΜ μέσω τροποποίησης του οξειδωτικού στρες, βελτίωσης της ποιότητας του διαιτητικού λίπους, αύξησης της κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών, μείωσης του υπερβάλλοντος σωματικού βάρους. Ωστόσο, υπάρχουν ανεπαρκή ή συγκεχυμένα δεδομένα για το ρόλο του συγκεκριμένου μοντέλου σε επιζήσαντες από τον καρκίνο του μαστού. Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να εξετάσει την αποτελεσματικότητα μίας διαιτητικής παρέμβασης, με βάση τη Μεσογειακή Διατροφή, στη μείωση των παραπάνω παραγόντων που επηρεάζουν τη συνολική, αλλά και προερχόμενη από τον καρκίνο, νοσηρότητα και θνησιμότητα σε επιζήσαντες από τον καρκίνο του μαστού.

3 . Μεθοδολογία:

3.1 Σχεδιασμός της Μελέτης:

Η συγκεκριμένη μελέτη ήταν μια τυχαιοποιημένη τυφλή κλινική δοκιμή που πραγματοποιήθηκε στην Αθήνα στην μαιευτική και γυναικολογική κλινική «Ρέα» το χρονικό διάστημα του Μαρτίου 2014 μέχρι τον Ιούνιο του 2015. Το πρωτόκολλο της μελέτης κατατέθηκε και έλαβε την απαραίτητη έγκριση από την επιτροπή δεοντολογίας του ίδιου νοσοκομείου.

Οι ασθενείς αρχικά παρακολουθήθηκαν από το ιατρείο μαστού του νοσοκομείου από τον Μάρτιο 2014 έως και Ιανουάριο 2015, και εξετάστηκαν για το αν πληρούσαν τα ιατρικά κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη. Από τις 214 γυναίκες που προσήλθαν στο ιατρείο εκείνο το χρονικό διάστημα, μόνο 75 κρίθηκαν κατάλληλες για να ενταχθούν στη μελέτη. Στη συνέχεια παραπέμφθηκαν στο διαιτολογικό τμήμα για να τυχαιοποιηθούν σε 2 ομάδες και να ξεκινήσει η παρέμβαση.

Σε επόμενο στάδιο, οι αρμόδιοι διαιτολόγοι συμπλήρωσαν το ιατρικό ιστορικό, (από τους ιατρικούς φακέλους και σε συνεννόηση με τους θεράποντες ιατρούς), ένα αναλυτικό διαιτολογικό ιστορικό των ασθενών δίνοντας ιδιαίτερη έμφαση στη ενδεχόμενη λήψη συμπληρωμάτων διατροφής και στην δυνατότητα των γυναικών να συμμετέχουν στη μελέτη, (παρατίθεται στο παράρτημα). Πέντε εθελόντριες που λάμβαναν συμπληρώματα βιταμινών εξαιρέθηκαν από τη μελέτη. Στη συνέχεια, για όσες γυναίκες κρίθηκαν ικανές να ενταχθούν στη μελέτη, διαχωρίστηκαν σε 2 ομάδες παρέμβασης- ελέγχου με το πρωτόκολλο τυχαιοποίησης που παρατίθεται παρακάτω.

Στο baseline της μελέτης πραγματοποιήθηκε ανθρωπομετρικός έλεγχος στις ασθενείς. Λήφθηκαν δείγματα αίματος για εργαστηριακή ανάλυση και μέτρηση δεικτών οξειδωτικού στρες και συμπληρώθηκαν τα ερωτηματολόγια που παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα και αφορούσαν τη διατροφική πρόσληψη και τη σωματική δραστηριότητα. Μέχρι αυτού του σημείου και οι δυο ομάδες αντιμετωπίστηκαν με τον ίδιο τρόπο. Στη συνέχεια, οι ομάδες διαφοροποιήθηκαν. Η ομάδα παρέμβασης έλαβε εξατομικευμένο πρόγραμμα διατροφής βασισμένο στην διατροφική αξιολόγηση που προηγήθηκε. Προγραμματίστηκαν τακτικά 15ημερα προσωπικά ραντεβού για την ομάδα

παρέμβασης, με επανάληψη των ανθρωπομετρικών αναλύσεων, καταγραφής εβδομαδιαίων ημερολογίων διατροφής, 24ωρου ανακλήσεων, διατροφική συμβουλευτικής, και ανανέωσης του διαιτολογίου ανά 15 ημέρες. Η συγκεκριμένη παρέμβαση συνεχίστηκε έως και τους τρεις μήνες, οπότε η παρέμβαση τροποποιήθηκε, καθώς τα ραντεβού ήταν πλέον τηλεφωνικά και τα διαιτολόγια αποστέλλονταν ηλεκτρονικά μέσω e-mail. Στο ραντεβού των 3 μηνών πραγματοποιήθηκε ανθρωπομετρικός και βιοχημικός έλεγχος, με ταυτόχρονη συμπλήρωση των ερωτηματολογίων άσκησης, του ιατρικού και διατροφικού ιστορικού και πραγματοποίηση ανακλήσης 24ώρου, όπως φαίνεται στον παρακάτω πίνακα.

Η επόμενη προσωπική συνάντηση κανονίστηκε για τους επόμενους 3 μήνες (6 στο σύνολο) όπου πραγματοποιήθηκε ο έλεγχος του baseline.

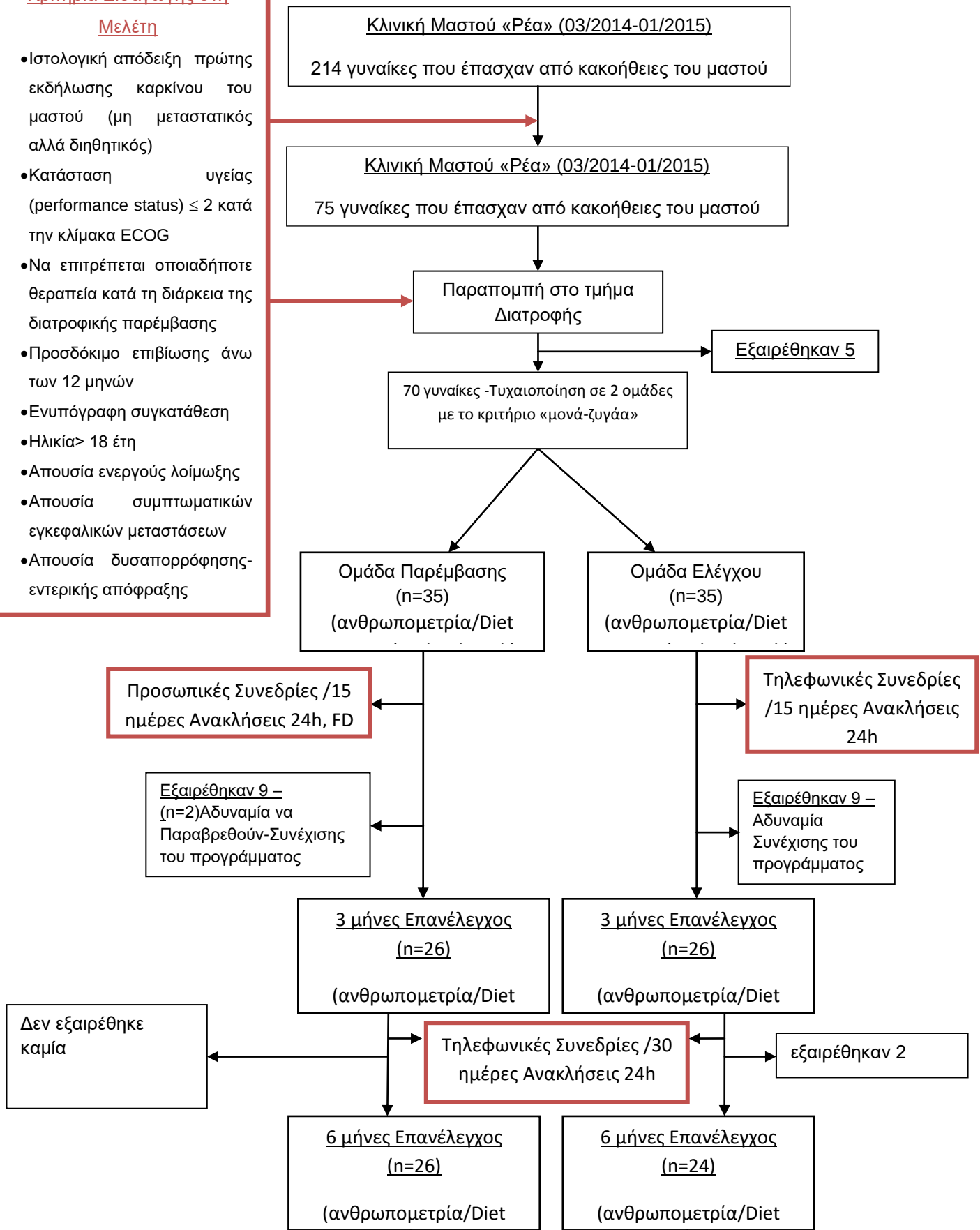
Παράλληλα, η ομάδα ελέγχου έλαβε γενικές οδηγίες της Αμερικάνικης Αντικαρκινικής Εταιρείας μεταφρασμένες και επεξηγημένες από ειδικό διαιτολόγο, ενώ υπήρχε τηλεφωνική επικοινωνία μαζί τους κάθε 30 ημέρες. Σε κάθε τηλεφωνική επικοινωνία λαμβάνονταν ανακλήσεις 24 ώρου. Προσωπική επικοινωνία υπήρχε στους επόμενους 3 μήνες, οπότε πραγματοποιήθηκε ο ίδιος έλεγχος με την ομάδα παρέμβασης. Η τηλεφωνική επικοινωνία συνεχίστηκε για τους επόμενους 3 μήνες, οπότε και ολοκληρώθηκε η μελέτη με τον ίδιο έλεγχο του baseline.

Θα πρέπει να αναφερθεί, ότι σε κάθε επικοινωνία οι γυναίκες και των 2 ομάδων ερωτήθηκαν αν έλαβαν διατροφικά συμπληρώματα και αν έχει αλλάξει η όρεξη τους, η διατροφική τους πρόσληψη ή αν είχαν δυσάρεστα συμπτώματα όπως διάρροιες, εμέτους, πόνο, αλλαγή γεύσης. Η ομάδα των διαιτολόγων και των θεραπόντων ιατρών ήταν σε διαρκή επικοινωνία για την ανταλλαγή σχολίων, παρατηρήσεων και πληροφοριών για την πορεία και την εξέλιξη των ασθενών χωρίς όμως η ιατρική ομάδα να γνωρίζει τις ομάδες της μελέτης.

Κριτήρια Εισαγωγής στη

Μελέτη

- Ιστολογική απόδειξη πρώτης εκδήλωσης καρκίνου του μαστού (μη μεταστατικός αλλά διηθητικός)
- Κατάσταση υγείας (performance status) ≤ 2 κατά την κλίμακα ECOG
- Να επιτρέπεται οποιαδήποτε θεραπεία κατά τη διάρκεια της διατροφικής παρέμβασης
- Προσδόκιμο επιβίωσης άνω των 12 μηνών
- Ενυπόγραφη συγκατάθεση
- Ηλικία > 18 έτη
- Απουσία ενεργούς λοίμωξης
- Απουσία συμπτωματικών εγκεφαλικών μεταστάσεων
- Απουσία δυσαπορρόφησης-εντερικής απόφραξης



Σχήμα 12: Το προφίλ της μελέτης

Μετρήσεις, αξιολόγηση και χρονικά σημεία	ΑΡΧΗ ΜΕΛΕΤΗΣ T ₀	T ₁ , T ₂ , T ₃ , T ₄ , T ₅ (ομάδα Παρέμβασης)	3 ΜΗΝΟ T ₆	6 ΜΗΝΟ T _{τελ}
Ιστορικό ασθενούς (λαμβάνεται από τον διαιτολόγο)	✓		✓	✓
Διατροφικό Ιστορικό + Ιστορικό Λήψης συμπληρωμάτων	✓			✓
 Εργαλείο: Ημι-ποσοτικό Ερωτηματολόγιο Συχνότητας Κατανάλωσης Τροφίμων ειδικό για καρκινοπαθείς (ΕΣΚΤ) (εγκυρότητα και αξιοπιστία σε Ελληνικό πληθυσμό)				
 Ανακλήσεις 24 ώρου (και για τις 2 ομάδες)			✓	
	✓	✓	✓	✓
Φυσική δραστηριότητα (υποκειμενική αξιολόγηση)	✓		✓	✓
 Εργαλείο: Ερωτηματολόγιο IPAQ (International Physical Activity Questionnaire) (Craig et al. 2003)				
Σωματομετρήσεις	✓	✓	✓	✓
 Σωματικό βάρος				
 Σωματική σύσταση (λιπώδης & άλιπη μάζα) (BOD POD ®)				
 Περίμετρος μέσης				
Κλίμακα ECOG (performance status scale)	✓			
Αξιολόγηση οξειδωτικών στρές και αντιοξειδωτικής ικανότητας	✓			✓
 Malondialdehyde				
 Coenzyme Q10				
 Vitamin C,E,A				
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ	✓		✓	✓
 Χοληστερίνη αίματος, τριγλυκερίδια, HDL-Chol, LDL-Chol,				
 Γλυκόζη (σάκaro) αίματος				
T ₀ : baseline-αρχή προγράμματος. T ₁ : 14 μέρες (2 εβδομάδες); T ₂ : 1 μήνας (4 εβδομάδες); T ₃ : 1 ½ μήνας (6 εβδομάδες); T ₄ : 2 μήνες (8 εβδομάδες); T ₅ : 2 ½ μήνες (10 εβδομάδες); T ₆ : 3 μήνες (12 εβδομάδες); Tτελ: 6 μήνες - λήξη μελέτης				

3.2 Συμμετέχουσες

Οι συμμετέχουσες θα έπρεπε να ήταν εθελόντριες γυναίκες που έπασχαν από καρκίνο του μαστού και ήταν άνω των 18 ετών. Η διάγνωση, η θεραπεία και η παρακολούθησή τους είχε αναληφθεί από το ιατρείο μαστού του νοσοκομείου «Ρέα» και το οποίο επισκέπτονταν το χρονικό διάστημα Μαρτίου 2014 με Ιανουάριο 2015 και πληρούσαν τα εξής κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη:

- Ιστολογική απόδειξη πρώτης εκδήλωσης καρκίνου του μαστού (μη μεταστατικό αλλά διηθητικό σύμφωνα με τα κριτήρια του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας 2012 [7])
- Κατάσταση υγείας (performance status) < 2 κατά την κλίμακα ECOG
- Να επιτρέπεται οποιαδήποτε θεραπεία κατά τη διάρκεια της διατροφικής παρέμβασης
- Προσδόκιμο επιβίωσης άνω των 12 μηνών
- Ενυπόγραφη συγκατάθεση
- Σε περιπτώσεις ασθενών που λαμβάνουν χημειοθεραπεία, οι γυναίκες πρέπει να έχουν διαγνωστεί ότι πάσχουν από καρκίνο του μαστού εντός τριμήνου

Στην περίπτωση που τα άτομα της μελέτης ελάμβαναν οποιαδήποτε διαιτητικά συμπληρώματα προ της εισαγωγής τους στη μελέτη (π.χ. ιχθυέλαια, βιταμίνες, ιχνοστοιχεία κλπ) αυτά καταγράφονταν και στη συνέχεια εξαιρέθηκαν από τη μελέτη.

Τα κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη ήταν:

- Προηγούμενο ή παρόν ιστορικό ύπαρξης δεύτερου νεοπλασματος εκτός από ιάσιμο μη – μελανωματώδη καρκίνο του δέρματος ή καρκίνωμα in situ του τραχήλου της μήτρας.
- Ενεργός λοίμωξη ή άλλη σοβαρή συνυπάρχουσα παθολογική κατάσταση που θα δυσχέραινε τη δυνατότητα του ασθενούς να λάβει τη θεραπεία του προγράμματος (συμπεριλαμβανομένων των αλλεργικών αντιδράσεων στα συνιστώμενα θρεπτικά συστατικά)
- Συμπτωματικές εγκεφαλικές μεταστάσεις
- Παρουσία εντερικής απόφραξης ή σοβαρού βαθμού δυσανορρόφησης
- Οποιαδήποτε κλινική κατάσταση, η οποία προκαλεί δυσανεξία ή αδυναμία να ακολουθηθεί η προτεινόμενη διατροφική παρέμβαση (π.χ. δυσανεξία σε ορισμένα θρεπτικά συστατικά)
- Ταυτόχρονη παρακολούθηση άλλης διατροφικής αγωγής
- Μη διάθεση ή αδυναμία παρακολούθησης του διατροφικού προγράμματος και των συστάσεων για φυσική δραστηριότητα

Επίσης, απαραίτητη προϋπόθεση ήταν οι εθελόντριες να είναι μόνιμες κάτοικοι Αττικής, ώστε να μπορέσουν να παρακολουθούν τη μελέτη και να διαθέτουν παρόμοιο κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο, προκειμένου να εξαλειφθούν τυχόν διαφορές στην απόκρισή τους στη δίαιτα που πηγάζουν από αυτό. [150]

Όλα τα μέλη της μελέτης υπέγραψαν έγγραφο ελεύθερης συγκατάθεσης για τη συμμετοχή τους στη μελέτη

3.3 Διάγνωση της Νόσου

Η διάγνωση της νόσου πραγματοποιήθηκε βάση του International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10)-WHO Version for 2016 ICD-10: C50 και υπήρχε ιστολογική απόδειξη της νόσου. Για το υπόλοιπο ιατρικό ιστορικό των ασθενών χρησιμοποιήθηκε το ίδιο σύστημα ταξινόμησης.

3.4 Τυχαιοποίηση

Η τυχαιοποίηση έγινε μέσω μονών και ζυγών αριθμών. Συγκεκριμένα, κάθε γυναίκα που παραπεμπόταν στο τμήμα διατροφής λάμβανε διαδοχικά ένα αριθμό (μονό ή ζυγό) με τους μονούς αριθμούς να κατατάσσονται στην ομάδα παρέμβασης. Οι γυναίκες εθελόντριες και οι θεράποντες ιατροί δεν γνώριζαν σε ποια ομάδα άνηκαν, ενώ οι διαιτολόγοι γνώριζαν, καθώς πραγματοποίησαν την εξατομικευμένη διαιτολογική παρέμβαση.

3.5 Procedures

3.5.α Ανθρωπομετρία

Η ανθρωπομετρική ανάλυση όλων των εθελοντριών πραγματοποιήθηκε μέσω αέριας πλυσμογραφίας και συγκεκριμένα με τη συσκευή Bod Pod, η οποία θεωρείται ως gold standard για την ανάλυση της σύστασης του σώματος, εξαιτίας της μεγάλης ακρίβειας και επαναληψιμότητάς της. Χρησιμοποιεί την πυκνομετρία ολόκληρου του σώματος, για τον προσδιορισμό της σύνθεσης του σώματος (λιπώδους/ άλιπης μάζας). Έχοντας τις βασικές αρχές της υδροπυκνομετρίας, το BOD POD μετρά τη μάζα του σώματος (βάρος) χρησιμοποιώντας μία μεγάλης ακριβείας ζυγαριά, και υπολογίζει τον όγκο με το απλώς να κάθεται ο ασθενής στο εσωτερικό του. Η πυκνότητα του σώματος μπορεί τότε να υπολογιστεί με βάση τον τύπο Πυκνότητα = μάζα / όγκο. Μόλις η

συνολική πυκνότητα του σώματος προσδιορίζεται, οι σχετικές αναλογίες του σώματος λίπους και άλιπης μάζας σώματος εκτιμώνται βάσει ειδικών εξισώσεων. Το BOD POD διαφέρει από την υδροπυκνομετρία λόγω του ότι για τη μέτρηση του όγκου του σώματος χρησιμοποιεί αέρα αντί για νερό, με βάση την φυσική σχέση μεταξύ πίεσης και όγκου. Η σχέση επιτρέπει την εκτίμηση ενός άγνωστου όγκου με άμεση μέτρηση της πίεσης. Κατά τη διάρκεια μιας μέτρησης, το BOD POD δημιουργεί πολύ μικρές αλλαγές όγκου στο εσωτερικό του θαλάμου και μετρά τη πίεση ως απάντηση σε αυτές τις μικρές μεταβολές του όγκου. Για να επιτευχθεί αυτό, αρχικά ο εσωτερικός όγκος του άδειου θαλάμου BOD POD καθορίζεται, και στη συνέχεια καθορίζεται ο όγκος του θαλάμου όταν ο εξεταζόμενος εδράζεται στο εσωτερικό του BOD POD. Με αφαίρεση, εκτιμάται ο όγκος του εξεταζόμενου.

Πριν από τη μέτρηση οι εξεταζόμενοι δεν είχαν κάνει άσκηση μέχρι και 2 ώρες πριν, δεν είχαν καταναλώσει φαγητό ή ποτό, 2 ώρες πριν την εξέταση, είχαν χρησιμοποιήσει τη τουαλέτα, εάν ήταν απαραίτητο, φορούσαν μία ειδική φόρμα που χορηγήθηκε από την εταιρεία Speedo® και κανένα άλλο ρούχο κοσμήματα, κάλτσες, γυαλιά, κλπ.. Τα κινητά τηλέφωνα δεν επιτρέπονταν στο χώρο δοκιμών.

Μετά από τη σχετική προετοιμασία, οι εξεταζόμενοι τοποθετήθηκαν εντός του θαλάμου για 2 συνεδρίες των 50 δευτερολέπτων και τα δεδομένα της μέτρησης λήφθηκαν από το συνδεδεμένο computer. Από τη συγκεκριμένη ανάλυση λήφθηκαν δεδομένα για το βάρος, τα κιλά λίπους, το ποσοστό λίπους και του μεταβολικού ρυθμού ηρεμίας.

Η μέτρηση του λόγου περιφέρειας μέσης προς περιφέρεια γλουτών πραγματοποιήθηκε με ειδική μεζούρα από τον ίδιο εκπαιδευμένο διαιτολόγο. Με ανάλογο τρόπο μετρήθηκε και το ύψος των εξεταζομένων.

3.5. β Συμπλήρωση Ερωτηματολογίων

Στο baseline, στο τρίμηνο και στο 6 μηνό- τέλος της μελέτης και για τις 2 ομάδες συμπληρώθηκαν:

- ✓ Διαιτολογικό ιστορικό στο οποίο υπήρχαν ερωτήσεις για τις διατροφικές και γευματικές συνήθειες, προτιμήσεις των ασθενών, την πρόσληψη συμπληρωμάτων, ιστορικό μεταβολής σωματικού βάρους, ανάκληση 24 ώρου και ένα μινι FFQ έγκυρο για τον ελληνικό γενικό βασισμένο σε εκείνο του Willet [151] (βλ παράρτημα)

- ✓ Ερωτηματολόγιο ECOG για την αξιολόγηση της σωματικής λειτουργικότητας (μόνο για το baseline)
- ✓ Ιατρικό Ιστορικό (βλ παράρτημα)
- ✓ Ερωτηματολόγιο Φυσικής Δραστηριότητας IPAQ [152], το οποίο είναι έγκυρο και αξιόπιστο για τον ελληνικό πληθυσμό [153]. Το συγκεκριμένο ερωτηματολόγιο συμπληρώθηκε με την καθοδήγηση των ειδικών και έμπειρων διαιτολόγων, που εκφωνούσαν δυνατά μία προς μία τις ερωτήσεις και επεξηγούσαν τα παραδείγματα που αναγράφονταν.

Στην αρχή και στο τέλος της μελέτης συμπληρώθηκε ένα έγκυρο και αξιόπιστο για τον ελληνικό πληθυσμό FFQ σχεδιασμένο για την διερεύνηση της διατροφικής πρόσληψης ασθενών με καρκίνο του μαστού [154]. Το συγκεκριμένο ερωτηματολόγιο συμπληρώθηκε από τους ειδικούς και έμπειρους διαιτολόγους σε απευθείας συνέντευξη με τους ασθενείς για τη διευκόλυνση των οποίων χρησιμοποιήθηκαν προπλάσματα τροφίμων. Οι ερωτήσεις αναγνώστηκαν δυνατά, επεξηγήθηκαν και δόθηκαν παραδείγματα προς τους ασθενείς. Ιδιαίτερη έμφαση δόθηκε στα σύνθετα τρόφιμα τα οποία διαχειρίστηκαν με βάση τα προπλάσματα τροφίμων.

3.5 γ Διαιτολογική Παρέμβαση

Η διαιτολογική παρέμβαση πραγματοποιήθηκε από μία ομάδα 2 έμπειρων διαιτολόγων και αποτελείτο από εξατομικευμένη διαιτητική αγωγή σε συνδυασμό με διεθνείς συστάσεις φυσικής δραστηριότητας, εκπαιδευτικά έντυπα, ημερολόγια καταγραφής, συμβουλευτική με στόχο τροποποίηση συμπεριφοράς.

Με βάση το διαιτολογικό ιστορικό και την ανθρωπομετρική ανάλυση που προηγήθηκαν, έγινε εκτίμηση των αναγκών των ασθενών με στόχο τη βελτίωση ή διατήρηση της σωματικής σύστασης τους και σχεδιάστηκε σε συνεργασία με τους ιατρούς και τους ασθενείς ένα πλάνο δράσης, επίτευξης του επιθυμητού σωματικού βάρους- διατροφικών συνηθειών για το επόμενο εξάμηνο. Οι στόχοι που τέθηκαν ήταν 23-34% του σωματικού βάρους να είναι λίπος (τα φυσιολογικά όρια που δόθηκαν από την κατασκευάστρια εταιρεία) και 10% απώλεια του σωματικού βάρους σε 6 μήνες για όσες γυναίκες το είχαν ανάγκη [155]. Λόγω του αυξημένου κινδύνου για σκαρκοπενία των

συγκεκριμένων γυναικών, δόθηκε έμφαση στην απώλεια λίπους και όχι συνολικά βάρους, που περιλαμβάνει και απώλεια μυϊκής μάζας [156]. Επίσης, τέθηκαν στόχοι βελτίωσης της διατροφικής συμπεριφοράς (πχ αύξησης της κατανάλωσης φρούτων) και αύξησης της σωματικής δραστηριότητας που προέκυψαν μέσα από τη συμπλήρωση του διαιτητικού ιστορικού και ανανεώνονταν προοδευτικά ανάλογα με τα σχόλια που προέκυπταν από τις ανακλήσεις 24ώρου και τα ημερολόγια καταγραφής τροφίμων.

Η εκτίμηση των ενεργειακών απαιτήσεων έγινε με βάση τον μεταβολικό ρυθμό ηρεμίας, τις ενεργειακές δαπάνες λόγω σωματικής δραστηριότητας (μέσω υπολογισμού των MET από το ερωτηματολόγιο IPAQ) και τις ατομικές ανάγκες των ασθενών της ομάδας παρέμβασης (π.χ. απώλεια σωματικού βάρους). Η διατροφική παρέμβαση ήταν εξατομικευμένη και στόχευε στην απώλεια βάρους σε όσες γυναίκες είχαν ποσοστό βάρους $>34\%$, και τη διατήρηση του βάρους με ταυτόχρονη βελτίωση των διατροφικών τους συνηθειών. Για όσες γυναίκες έπρεπε να χάσουν βάρος αφαιρέθηκαν 500 θερμίδες από τις συνολικές ημερήσιες ενεργειακές ανάγκες και τέθηκε στόχος απώλειας βάρους 0.5- 1 κιλό/εβδομάδα [155].

Στη συνέχεια, καταρτίστηκε εξατομικευμένο πρόγραμμα διατροφής με βάση το ελαιόλαδο και τις αρχές της μεσογειακής διατροφής [157]. Η προσκόλληση των εθελοντριών και των 2 ομάδων με τη μεσογειακή δίαιτα εκτιμήθηκε με βάση το σκορ Μεσογειακής Δίαιτας [126] που εκτιμήθηκε με βάση τα δεδομένα των FFQ. Με στόχο την καλύτερη συμμόρφωση των ασθενών λήφθηκαν υπόψη και οι δικές τους προτιμήσεις-προτάσεις με την προϋπόθεση να βρίσκονταν εντός των πλαισίων της παρέμβασης. Τα διαιτολόγια αναλύθηκαν με το λογισμικό Diet Analysis Plus version 6.1, Wadsworth 2003. Επιπλέον, εκτιμήθηκε και το υπόλοιπο ιατρικό ιστορικό των ασθενών με στόχο την καλύτερη διατροφική διαχείριση τυχόν άλλων συνοδών νοσημάτων όπως δυσκοιλιότητας ή συνδρόμου ευερέθιστου εντέρου.

Ιδιαίτερη έμφαση δόθηκε στην πρόσληψη τροφίμων πηγών αντιοξειδωτικών βιταμινών C,E,A, και στις πηγές λίπους με στόχο να ελαχιστοποιηθεί η πρόσληψη κορεσμένων και τρανς λιπαρών οξέων. Οι ασθενείς επίσης από το πρώτο ραντεβού έλαβαν τις παρακάτω οδηγίες που προέρχονται από την Αμερικανική Αντικαρκινική Εταιρεία, αλλά και από τη βιβλιογραφία που προαναφέρθηκε:

- Να καταναλώνουν καθημερινά 3 ή περισσότερα φλιτζάνια πράσινο τσάι. Το πράσινο τσάι μπορεί να καταναλωθεί είτε ως αφέψημα είτε από φύλλα πράσινου τσαγιού είτε από σακουλάκι τσαγιού.

- Να καταναλώνουν μια κουταλιά σούπας λινέλαιο (flaxseed oil) ή 30-32 γρ. (4 κουταλιές σούπας) αλεσμένο λιναρόσπορο.
- Να καταναλώνουν χυμούς φρέσκους από φρέσκα φρούτα και λαχανικά εποχής στον αποχυμωτή.

Ο χυμός αυτός περιείχε μπρόκολο ή/και σπανάκι και βατόμουρα (blackberries) ή μπλε μούρα (blueberries) ή/και φράουλες ή/και σταφύλι (πράσινο ή κόκκινο) ή/ και ακτινίδιο. Ανάλογα με τις διατροφικές προτιμήσεις, μπορεί να υπήρχαν ένα ή περισσότερα λοιπά λαχανικά και φρούτα από τα εξής: πράσινα φυλλώδη λαχανικά (σπανάκι, ρόκα, χόρτα, μαϊντανός, σέλινο), σταυράνθη λαχανικά (λάχανο, μπρόκολο, κουνουπίδι), κίτρινα και πορτοκαλί λαχανικά (καρότα, πιπεριές κίτρινες), πιπεριές κόκκινες, παντζάρι, σταφύλι (πράσινα ή κόκκινα), κόκκινο grapefruit, τομάτα, πορτοκάλι, μήλο, ακτινίδιο, βανίλιες (δαμάσκηνα) νωπά, κεράσια

Σε περίπτωση που δεν υπήρχε αποχυμωτής, καθημερινή κατανάλωση ενός ποτηριού χυμού ροδιού, (μπορεί να είναι και εμπορίου χωρίς προσθήκη ζάχαρης), ή σπιτικού χυμού σταφυλιού (πράσινων ή κόκκινων) με την προσθήκη της συνιστώμενης ποσότητας από λινέλαιο ή λιναρόσπορο.

- Όπου αναγράφεται ψωμί να είναι ολικής άλεσης. Μπορεί να είναι ψωμί από αλεύρι ολικής όπου μπορούσαν να προσθέσουν και αλεύρι ζέας ή φαγόπυρο ή να αγοράσουν έτοιμο ψωμί ολικής άλεσης ή σικάλεως, (ή παξιμάδι σικάλης ή κριθαριού), στην ετικέτα του οποίου θα αναγράφονται οι λέξεις «ολικής» ή «ολόκληρο» (π.χ. από αλεύρι κριθαριού ολικής άλεσης) και θα περιέχει φυσικά συστατικά (π.χ αλάτι, προζύμι, μαγιά).
- Να αποφεύγουν την κατανάλωση (πέρα από τις συστάσεις) ζάχαρης και πρόσθετων σακχάρων. Τρόφιμα και ροφήματα πλούσια σε πρόσθετα σάκχαρα στην διαίτα μας είναι: αναψυκτικά, ζαχαρωτά και καραμέλες, γλυκά, μπισκότα και άλλα είδη ζαχαροπλαστικής, πίτες, φρουτοποτά, γαλα και προϊόντα γάλακτος με προσθήκη ζάχαρης ή άλλων γλυκαντικών ουσιών, όπως είναι το ζαχαρούχο γάλα, τα παγωτά, και κάποια γιαούρτια. Ψωμί, δημητριακά πρωινού και λοιπά προϊόντα δημητριακών με προσθήκη ζάχαρης ή άλλων γλυκαντικών ουσιών..

- Όσον αφορά τα λαχανικά και τα φρούτα, να καταναλώνουν τουλάχιστον 9 μερίδες φρούτων και λαχανικών ημερησίως (2-3 φλιτζάνια λαχανικά και 1 ½ - 2 φλιτζάνια φρούτου) για επαρκή πρόσληψη αντιοξειδωτικών (π.χ. βιταμίνη C, καροτενοειδή και πολλών άλλων αντιοξειδωτικών φυτοχημικών και ενεργών συστατικών), τα οποία έχουν σημαντικά οφέλη για την υγεία. Όσο πιο μεγάλη είναι η ποικιλία στο είδος και όσο πιο έντονα τα χρώματα, τόσο το καλύτερο.
- Να προτιμούν λαχανικά και φρούτα βιολογικά και εποχής .
- Κατά την διάρκεια της ημέρα, (όσον αφορά στα λαχανικά μπορούν να καταναλωθούν σε μορφή σαλάτας ωμά ή βραστά ή μαγειρεμένα – π.χ. λαδερά), να καταναλώνουν οπωσδήποτε 3 ή περισσότερα από τα εξής λαχανικά και φρούτα:

Λαχανικά	Φρούτα
Κίτρινα λαχανικά (καρότα, κολοκύθα, κίτρινες πιπεριές)	Εσπεριδοειδή (πορτοκάλια, λεμόνι)
Κόκκινη πιπεριά	Βανίλιες (δαμάσκηνα)
Πράσινα φυλλώδη λαχανικά (μαρούλι, σπανάκι, ρόκα, χόρτα, βλήτα, μαϊντανός)	Κεράσια
Σέλινο	Μούρα
Σπαράγγια	Σταφύλια
Σταυράνθη λαχανικά (λάχανο, μπρόκολο, κουνουπίδι)	φράουλες

- Να αποφεύγεται η κατανάλωση αλκοόλ.
- Διακοπή καπνίσματος. Η διατροφή με «βιολογικά» προϊόντα ή οποιαδήποτε άλλη μορφή υγιεινής διατροφής και το κάπνισμα δεν συμβαδίζουν
- Να πίνουν καθημερινά αρκετό νερό καθ' όλη την διάρκεια της ημέρας
- Να μαγειρεύουν σε ήπιες θερμοκρασίες με έμφαση στα βραστά τρόφιμά και να έχουν ένα τουλάχιστον κοκκινιστό φαγητό την εβδομάδα

Για την ομάδα παρέμβασης, οι προσωπικές συνεδρίες διαρκούσαν περίπου 60 λεπτά. Τα πρώτα 20 λεπτά πραγματοποιούνταν αθροπομετρικός έλεγχος και στη συνέχεια ανάκληση 24ώρου, σχολιασμός των ημερολογίων καταγραφής, συζήτηση για τυχόν απορίες, εκπαίδευση πάνω στις

δεξιότητες που χρειάζονταν για το πρόγραμμα και καθορισμός των στόχων για την επόμενη συνεδρία. Στη συνέχεια γινόταν η κατάρτιση του διαιτολόγιου από τους ειδικούς. Εκτός από το διαιτολόγιο έλαβαν κενές φόρμες εβδομαδιαίων καταγραφής, γραπτές οδηγίες, συνταγές και ημερολόγια φυσικής δραστηριότητας. Μετά τους 3 μήνες οι τηλεφωνικές συνεδρίες διαρκούσαν 30 λεπτά και τα διαιτολόγια μαζί με τα εκπαιδευτικά έντυπα αποστέλλονταν ηλεκτρονικά. Η παρέμβαση βασίστηκε και στην αυτοπαρακολούθηση των ασθενών.

Η ομάδα ελέγχου έλαβε τις οδηγίες της Αμερικανικής Εταιρείας για την πρόληψη εμφάνισης καρκίνου [158] μεταφρασμένες με επεξηγήσεις από την πρώτη συνεδρία. Οι προσωπικές συναντήσεις (3 στο σύνολο) διαρκούσαν 60 λεπτά. Τα πρώτα 20 λεπτά πραγματοποιούνταν ανθρωπομετρικός έλεγχος και στη συνέχεια ανάκληση 24ώρου, σχολιασμός των ημερολογίων καταγραφής, συζήτηση για τυχόν απορίες μέσα στο πλαίσιο των οδηγιών που δόθηκαν.

3.5.8 Εργαστηριακές Αναλύσεις

Τα επίπεδα βιταμινών A, a-tocopherol, C και του συνενζύμου 10 (Q10) προσδιορίστηκαν με βάση την μέθοδο της αέριας χρωματογραφίας. Παρακάτω παρατίθεται ο προσδιορισμός της ρετινόλης στο αίμα των εθελοντών.

Όργανα και Αντιδραστήρια

Για την εκπόνηση της παρούσας μελέτης χρησιμοποιήθηκαν τα εξής εργαστηριακά όργανα:

- Υγρός Χρωματογράφος της εταιρείας Agilent, 1100 Series, με αντλία σταθερής ροής.
- Φυγόκεντρος Avanti™ 30 Centrifuge, Beckman

Επιπλέον χρησιμοποιήθηκαν τα εξής αντιδραστήρια:

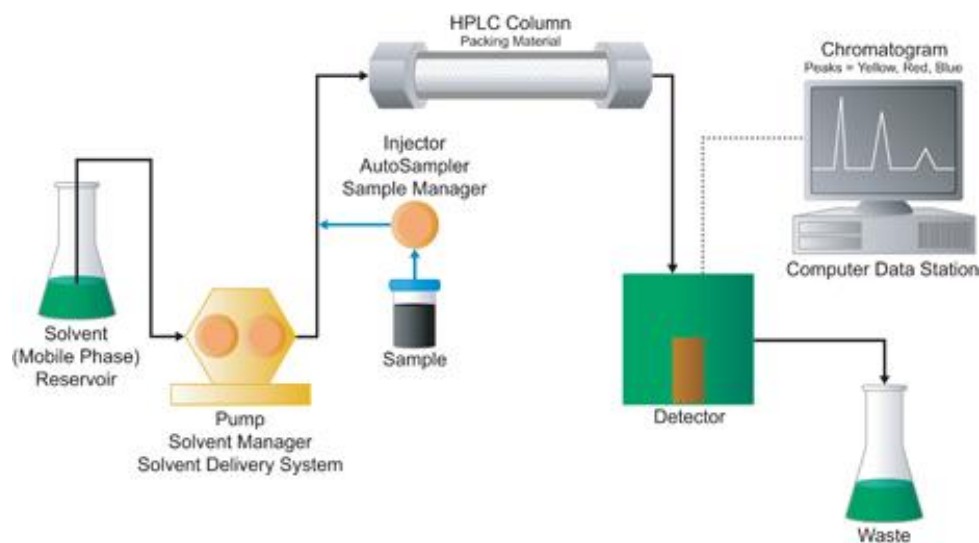
- Το kit αντιδραστηρίων, ClinRep® (reagent kit) της Recipe για τον HPLC προσδιορισμό των λιποδιαλυτών βιταμινών A και E σε ορό/πλάσμα. Αυτό περιέχει μία φιάλη κινητής φάσης, ένα πρότυπο διάλυμα (serum calibration standard), ένα εσωτερικό πρότυπο (internal standard), ένα αντιδραστήριο καταβύθισης P (Precipitant P), και ένα αντιδραστήριο S

Η μέθοδος HPLC

Η υγρή χρωματογραφία υψηλής πίεσης είναι μία ευρέως διαδεδομένη χρωματογραφική τεχνική, με την οποία ένα μείγμα μπορεί να διαχωριστεί στα συστατικά του. Στη συγκεκριμένη διαδικασία χρησιμοποιείται υψηλή πίεση, έτσι ώστε η κινητή φάση να διέλθει στη, διαμέσου της στήλης, στατική φάση που περιέχεται σε αυτή. Οι χρωματογραφικοί διαχωρισμοί ακολουθούν τις αρχές προσρόφησης, κατανομής, της ιοντο-ανταλλαγής, μοριακής διήθησης, αποκλεισμού μεγέθους και τέλος, συγγένειας, ανάλογα με το είδος της στατικής φάσης. Ο χρόνος ανάσχεσης ενός συστατικού που διαχωρίζεται με HPLC εξαρτάται από το υλικό της στήλης και τη χημική δομή του συστατικού, από το pH και τη χημική σύνθεση της κινητής φάσης, από το ρυθμό ροής και τη θερμοκρασία.

Διάταξη HPLC

Όπως φαίνεται και στη εικόνα 2.1 , το σύστημα της HPLC αποτελείται από ένα σύνολο οργάνων και εξαρτημάτων.



Σχήμα 13 Σύστημα Υγρής Χρωματογραφίας Υψηλής Απόδοσης. Waters 2015. How Does High Performance Liquid Chromatography Work

Αναλυτικότερα, τα βασικά μέρη του παραπάνω συστήματος είναι:

- Οι φιάλες (reservoirs) των υγρών διαλυτών της κινητής φάσης, οι οποίες μπορεί να περιέχουν καθαρούς οργανικούς διαλύτες, νερό υψηλής καθαρότητας, ρυθμιστικά διαλύματα, ή μίγματα αυτών.

- Ο θάλαμος εισαγωγής του δείγματος (injector), στον οποίο εισάγεται το προς ανάλυση δείγμα.
- Η στήλη ανάλυσης (analytical column) του δείγματος. Πρόκειται για έναν κυλινδρικό σωλήνα στο εσωτερικό του οποίου βρίσκεται το προσροφητικό υλικό στο οποίο γίνεται ο διαχωρισμός των συστατικών.
- Οι αντλίες πίεσης (pumps) για τη ροή των διαλυτών, με τη βαλβίδα ανάμιξης και προγραμματισμού ροής αυτών.
- Ο ανιχνευτής (detector) για την ανίχνευση των διαχωρισμένων συστατικών του δείγματος, ο οποίος υποδέχεται το εκάστοτε έκλουσμα, ανιχνεύει τα συστατικά και μεταβιβάζει το σήμα σε ένα σύστημα επεξεργασίας δεδομένων
- Το σύστημα επεξεργασίας των δεδομένων, για την επεξεργασία των αποτελεσμάτων και την καταγραφή του χρωματογραφήματος.

Η αρχή της μεθόδου

Η HPLC είναι μία τεχνική διαχωρισμού που περιλαμβάνει την έγχυση ενός μικρού όγκου υγρού δείγματος σε ένα σωλήνα ροής (στήλη) γεμάτο με μικροσκοπικά σωματίδια (διαμέτρου 3 έως 5 μm) που ονομάζεται στατική φάση, όπου τα επιμέρους συστατικά του δείγματος μετακινούνται μαζί με ένα υγρό (κινητή φάση), κατά μήκος της στήλης, μέσω πίεσης, η οποία ασκείται από μία αντλία. Στη συνέχεια τα συστατικά διαχωρίζονται μέσα στη στήλη και ανιχνεύονται κατά την έξοδό τους μέσω ειδικού ανιχνευτή, για να προκύψει το τελικό χρωματογράφημα.

Προετοιμασία δειγμάτων

Σε ένα φωτοπροστατευόμενο πλαστικό κωνικό σωληνάριο τύπου Eppendorf, τοποθετούνται,

- 150 μl ορού του αντίστοιχου δείγματος
- 150 μl αντιδραστηρίου καταβύθισης P

Στη συνέχεια, τα παραπάνω αναδεύονται σε συσκευή ανακίνησης (vortex) για 30 sec και φυγοκεντρώνται για 5min στα 10000g. Έπειτα, συλλέγονται 100 μl από το υπερκείμενο και προστίθενται 100 μl αντιδραστηρίου S (Precipitation Reagent II). Επαναλαμβάνεται η διαδικασία ανάδευσης και φυγοκέντρισης. Τέλος, συλλέγονται 50 μl από το υπερκείμενο και το δείγμα είναι έτοιμο για μέτρηση μέσω HPLC.

Μέθοδος ανάλυσης HPLC

Τη μέθοδο ανάλυσης για το ταυτόχρονο προσδιορισμό των βιταμινών Α και Ε, όπως υπαγορεύεται από το συγκεκριμένο kit, χαρακτηρίζουν οι εξής παράμετροι:

Πρόγραμμα ισοκρατικής έκλουσης.

- Ροή διαλυτών: 1,5 ml/min
- Θερμοκρασία στήλης: 30 °C
- Διάστημα ένεσης: 8min
- Όγκος ένεσης: 50μl
- UV-ανιχνευτής: 325, 295 nm.

Αρχικά, γίνεται έκλυση της ρετινόλης με τον UV ανιχνευτή στα 325nm και στη συνέχεια μεταβάλλεται το μήκος κύματος του ανιχνευτή στα 295 nm, έτσι ώστε να είναι εφικτός ο προσδιορισμός της βιταμίνης.

3.6 Στατιστική Ανάλυση

Οι συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων για ποιοτικές μεταβλητές έγιναν με το χ^2 τεστ. Το Wilk τεστ χρησιμοποιήθηκε για να διερευνηθεί η κατανομή των συνεχών μεταβλητών. Οι διαφορές στους μέσους όρους των συνεχών μεταβλητών μεταξύ των εθελοντριών στην αρχή και στο τέλος των 2 ομάδων συγκρίθηκαν χρησιμοποιώντας δοκιμασία t-test Student. Η διαφορά των μέσων όρων των Vitamin C, Cq10, Vitamin A, a-tocopherol, στην αρχή και στο τέλος της μελέτης πραγματοποιήθηκε μέσω του Paired Samples t-test και για την διατροφική πρόσληψη των αντίστοιχων μεταβλητών μέσω του μη παραμετρικού Wilcoxon test. Ο στατιστικός έλεγχος Repeated Measures Anpona χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση της μεταβολής των μέσων όρων του βάρους, της λιπώδους μάζας σώματος, της περιφέρειας μέσης, της συχνότητας κατανάλωσης αλκοόλ, των βιοχημικών δεικτών, του MD Score, των METS, της, στους 3 μήνες και στους 6 μήνες της μελέτης. Μια συμμεταβλητή ανάλυση πραγματοποιήθηκε, για να εκτιμηθούν οι μέσοι όροι της βιταμίνης C και του Cq10 του ορού για την ομάδα παρέμβασης συνεκτιμώντας την επίδραση των αντίστοιχων επιπέδων κατά την έναρξη της μελέτης, το ΔΜΣ και τα επίπεδα καπνίσματος. Η ανάλυση επαναλήφθηκε για να συνεκτιμηθεί η επίδραση του εμμηνοπαυσιακού status των γυναικών. Οι σχέσεις μεταξύ των τοκοφερόλων, των βιταμινών, του CoQ10 και των βιοδεικτών με τον ΔΜΣ και τους

υπόλοιπους ανθρωπομεντρικούς δείκτες αξιολογήθηκαν με συντελεστές συσχέτισης Pearson. Η διατροφική πρόσληψη των εθελοντριών και των δυο ομάδων σε μακροθρεπτικά συστατικά και σε βιταμίνες A, (α-τοκοφερόλη) και C που καταγράφηκαν από τα FFQ και τα ημερολόγια καταγραφής της τροφής για τα χρονικά διαστήματα του baseline, των 3 μηνών και των 6 μηνών, συσχετίστηκαν μεταξύ τους. Επιπλέον, για την ομάδα παρέμβασης πραγματοποιήθηκε έλεγχος συσχέτισης και με τα αντίστοιχα θρεπτικά συστατικά, που προέκυψαν από τις αναλύσεις των διαιτολογίων. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του λογισμικού SPSS για Windows (έκδοση 21.0, SPSS, Inc, IBM, Chicago, IL). Η Power Analysis πραγματοποιήθηκε με το λογισμικό G*Power for Windows και εκτιμήθηκε στο 83%.

4.Αποτελέσματα

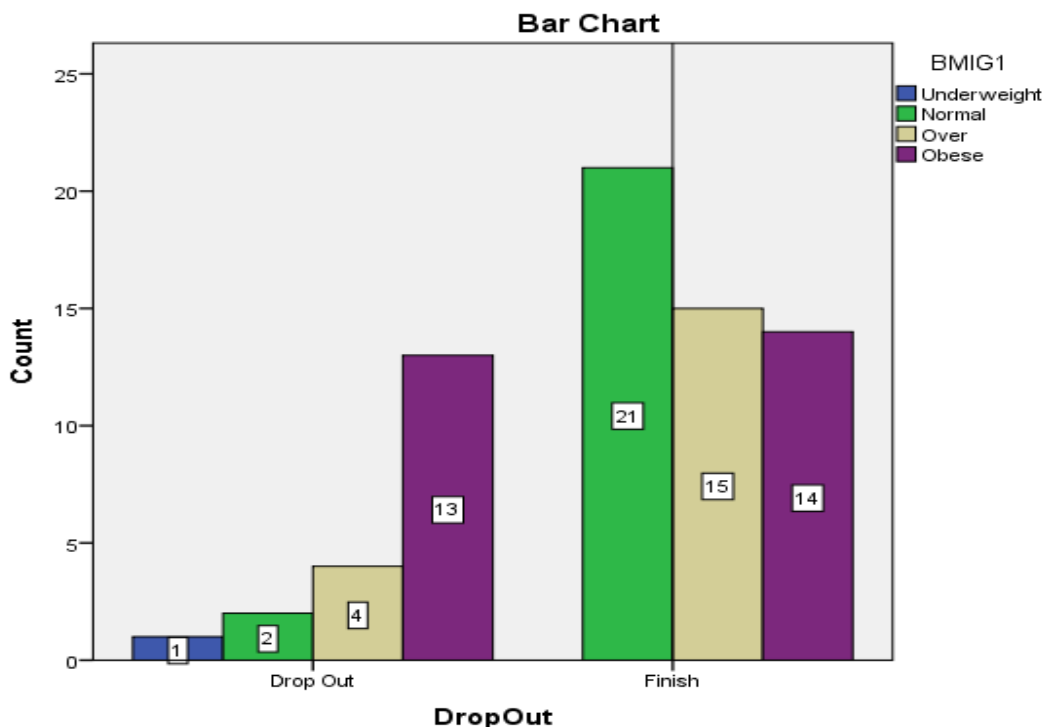
Δημογραφικά Στοιχεία

Οι εθελόντριες έπασχαν από διηθητικό καρκίνο του μαστού σταδίου I-IIIΑ, όλες είχαν κάνει δίαιτα στο παρελθόν. Η εθνικότητα τους ήταν Ελληνική και ήταν κάτοικοι Αττικής. Στην αρχή της μελέτης 18 εθελόντριες στην ομάδα ελέγχου και 16 στην παρέμβασης βρίσκονταν σε εμμηνόπαυση πριν από τη διάγνωση ($p=0.632$), αλλά μέχρι το τέλος της μελέτης όλες οι εθελόντριες ήταν μετα-εμμηνοπαυσιακές ασθενείς. Δεν ανέφεραν κάποιες ιδιαίτερες διατροφικές συνήθειες, (πχ χορτοφάγοι ή ιδιαίτερες διατροφικές προτιμήσεις ή αποστροφές), εκτός από μια τάση αποφυγής στα γαλακτοκομικά προϊόντα χαμηλών λιπαρών που παρατηρήθηκε στο 65% των ασθενών και βασιζόταν στην προκατάληψη λόγω της επεξεργασίας της βιομηχανίας τροφίμων.

Ακόμα, ήταν ικανές να ετοιμάζουν μόνες τους το φαγητό τους και να αυτοεξυπηρετούνται και είχαν όλες υποβληθεί σε χειρουργείο αφαίρεση της κακοήθειας, πριν ενταχθούν στην μελέτη, ενώ ορισμένες υποβάλλονταν σε ακτινοθεραπεία, σε χημειοθεραπεία ή ορμονοθεραπεία κατά τη διάρκεια της μελέτης σύμφωνα με τον πίνακα που παραθέτεται παρακάτω.

Αρχικά 214 γυναίκες που έπασχαν από καρκίνο του μαστού συμμετείχαν στη μελέτη κατά το χρονικό διάστημα 6 Μαρτίου 2014 έως και 5 Ιουνίου 2015. Από αυτές, 139 εξαιρέθηκαν, γιατί δεν πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής, και μόνο 75 εισήλθαν παραπέμφθηκαν στο τμήμα διατροφής. Επιπλέον, 5 γυναίκες εξαιρέθηκαν, γιατί έλαβαν συμπληρώματα διατροφής (Centrum, Eviol A, E). Τους πρώτους 3 μήνες της παρέμβασης, 9 γυναίκες από την ομάδα παρέμβασης αποχώρησαν δηλώνοντας κυρίως αδυναμία προσκόλλησης στη μελέτη. Επιπλέον, 2 γυναίκες δεν εμφανίστηκαν την ημέρα των μετρήσεων, χωρίς όμως να αποχωρήσουν από τη μελέτη, καθώς παρουσιάστηκαν ξανά στη συνέχεια, στο τέλος της μελέτης.

Παρόμοια ήταν τα δεδομένα και για την ομάδα ελέγχου, με 11 αποχωρήσαντες. Συνολικά, το ποσοστό αποχώρησης από τη μελέτη ανέρχεται στο 28% (25 άτομα) με τη διαφορά του ποσοστού αποχώρησης μεταξύ των 2 ομάδων να ανέρχεται στο 5.7%. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συνάφεια μεταξύ του συνολικού ποσοστού των αποχωρησάντων από τη μελέτη και του ΔΜΣ των ασθενών ($\chi^2= 12.549$, $p=0.006$) με το μεγαλύτερο επίπεδο προσκόλλησης να παρουσιάζεται μεταξύ των νορμοβαρών ατόμων.



Σχήμα 14 Η κατανομή του drop out σε σχέση με τον ΔΜΣ των ασθενών στην έναρξη της μελέτης

Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται τα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την έναρξη της μελέτης. Διέφεραν ως τη λιπώδη μάζα, το ποσοστό λιπώδους μάζας, τη κατανάλωση SFA και τα επίπεδα σωματικής δραστηριότητας ($p= 0.019$, $p=0.011$, $p=0.017$ και $p=0.011$ αντίστοιχα) με την ομάδα παρέμβασης να έχει μεγαλύτερο βάρος και μικρότερα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας.

	Intervention Group (n=35)	Control Group (n=35)	P-value
Age (years)	51.490(±8.012)	52.170 (±11.52)	0.773
Post-Menopause	16(45.7%)	18(51.4%)	0.632
Height (m)	1.615(±0.061)	1.615(±0.052)	0.983
BMI (Kg/m²)	29.010(±5.610)	26.997(±5.410)	0.083
>18.5	0	1 (2.80%)	
18.5-24.9	9 (25.7%)	14 (0.4%)	
25-29.9	11 (31.4%)	9(25.7%)	
≥30	15 (42.6%)	11(31.4%)	
Weight (Kg)	77.630(±14.896)	70.610(±14.883)	0.076
Body Fat Mass (Kg)	33.908(±11.077)	27.385(±11.389)	0.019
% Body Fat Mass	42.491(±7.278)	37.014(±10.017)	0.011
Waist Circumference (cm)	99.200(±12.931)	94.571(±13.097)	0.112
ECOG Performance Status			
3	21 (60%)	20 (57.1%)	0.800
4	14 (40%)	15 (42.9%)	
Radiotherapy	15 (42.9%)	18 (51.4%)	0.473
Chemotherapy	19(54.3%)	19(54.3%)	0.999
Hormonal Therapy	13(37.1%)	19(54.3%)	
Aromatase Inhibitors	9(25.7%)	13(37.1%)	0.354
Tamoxifen	4(11.4%)	6(17.1%)	
Alcohol Consumers	15(42.9%)	15(42.9%)	0.984
Smokers	11 (31.4%)	5 (14.2%)	0.088
Vitamin C (mg/mL)	5.228(±1.990)	3.900(±1.931)	0.015
Cq10 (mg/L)	1.064(±0.299)	1.195(±0.270)	0.112
Vitamin A (retinol mg/L)	0.345(±0.117)	0.353(±0.1370)	0.826
a-tocopherol (mg/L)	6.268(±1.741)	6.256(±1.947)	0.974
Blood Glucose (mg/dL)	98.457(±15.102)	97.000(±11.045)	0.653
Total Cholesterol (mg/dL)	206.264(±42.160)	196.470(±35.261)	0.306
LDL-Cholesterol (mg/dL)	122.060(±36.090)	177.225(±27.526)	0.557
HDL-Cholesterol (mg/dL)	60.384(±20.031)	61.131(±15.426)	0.834
TG (mg/dL)	105.187(±61.138)	87.454(±38.207)	0.164
MD Score	4.63(±0.770)	4.49(±0.781)	0.444
METS	631.647(±429.638)	1027.043(±777.173)	0.011
SFA (mg/Day)	22.500(9.97)	17.513(9.970)	0.017
MUFA (mg/Day)	21.419 (11.300)	18.568 (13.790)	0.244
PUFA (mg/Day)	16.053 (8.950)	15.440 (11.150)	0.509
Vitamin A RAE (mcg/day)	549.300 (304.710)	539.000 (439.460)	0.876

Vitamin C (mg/day)	123.410(63.750)	149.739(63.940)	0.640
a-tocopherol (mg/day)	21.987(14.940)	24.973 (20.690)	0.773
Data are n (%),mean (SD), Group. BMI=body-mass index, MD= Mediterranean Diet, MET= Metabolic Equivalent of Task, TG= triglycerides, SFA, MUFA, PUFA= saturated-monosaturated-polysaturated fatty acids			

Table 1: Baseline characteristics of the 2 groups

Στον πίνακα 2 παρατίθενται και συγκρίνονται τα αντίστοιχα χαρακτηρίστηκα των 2 ομάδων για το τέλος της μελέτης. Οι δύο ομάδες διέφεραν ως προς τα επίπεδα της βιταμίνης C και του συνενζύμου Q. Η διαφορά αυτή παρέμεινε στατιστικά σημαντική ακόμα και όταν έγινε προσαρμογή για τα επίπεδα της βιταμίνης, πριν τη μελέτη, το κάπνισμα και το ΔΜΣ ($p<0.0001$). Επίσης, τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας της ομάδας παρέμβασης ήταν στατιστικά σημαντικά μειωμένα σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ($p=0.007$). Αυτή η διαφορά ήταν σημαντική ακόμα και όταν συνεκτιμήθηκαν τα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας και το βάρος των γυναικών ($p= 0.987$). Ακόμα, το σκορ μεσογειακής διατροφής για την ομάδα παρέμβασης ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο από το αντίστοιχο της ομάδας ελέγχου ($p=0.001$). Τέλος, η ομάδα ελέγχου κατανάλωνε μεγαλύτερη ποσότητα PUFA, και α-τοκοφερόλης και ($p<0.0001$) και μικρότερη ποσότητα βιταμίνης C και A ($p<0.0001$).

	Intervention Group (n=26)	Control Group (n=24)	P-value
BMI (Kg/m²)	27.55(±4.695)	27.739(±5.703)	0.970
>18.5	0	0	
18.5-24.9	9 (34.6%)	9 (25.7%)	
25-29.9	11(42.3%)	8(22.9%)	
≥30	6 (23.1%)	7 (20.0%)	
Weight (Kg)	72.693(±13.832)	72.533(±15.616)	0.892
Body Fat Mass (Kg)	27.917(±9.650)	28.026(±11.194)	0.929
% Body Fat Mass	37.565(±6.957)	36.843(±6.957)	0.617
Waist Circumference (cm)	94.369(±11.370)	96. 978(±13.068)	0.482
Radiotherapy	1 (3.8%)	2(8.3%)	0.551
Chemotherapy	3(11.5%)	5(20.8%)	0.381
Hormonal Therapy	19(73.0%)	17(70.8%)	
Aromatase Inhibitors	17(65.3%)	13(54.1%)	0.883
Tamoxifen	2(7.6%)	4(16.6%)	
Alcohol Consumers	11 (31.4%)	8(22.9%)	0.984
Smokers	9 (31.4%)	5 (14.2%)	0.062
Vitamin C (mg/mL)	6.579 (±1.746)	3.935(±1.269)	0.0001
Cq10 (mg/L)	1.450 (±0.230)	1.247(±0.339)	0.027
Vitamin A(mg/L)	0.466(±0.144)	0.385(±0.179)	0.117
a-tocopherol (mg/L)	8.126(±1.534)	7.310(±1.815)	0.117
Blood Glucose (mg/dL)	91.033(±9.966)	105.956(±21.042)	0.003
Total Cholesterol (mg/dL)	203.831(±44.562)	209.157(±36.361)	0.608
LDL-Cholesterol (mg/dL)	123.181(±46.732)	130.789(±34.399)	0.561
HDL-Cholesterol (mg/dL)	66.521(±17.566)	57.368(±13.837)	0.072
TG (mg/dL)	89.000 (±61.138)	86.794(±43.744)	0.858
MD Score	7.65(±0.689)	4.44(±1.044)	0.001
METs	910.442(±879.344)	541.620(±262.603)	0.081
Drop Out	9 (25.7%)	11(31.4%)	0.788
SFA (mg/Day)	19.38 (2.49)	22.803(9.400)	0.023
MUFA (mg/Day)	25.04 (3.48)	26.463(11.730)	0.347
PUFA (mg/Day)	16.566 (0.03)	18.987(8.71)	0.001
Vitamin A RAE (mcg/day)	1077.766 (164.140)	747.474 (245.94)	0.001
Vitamin C (mg/day)	447.130 (28.360)	162.427(28.480)	0.001
a-tocopherol (mg/day)	23.165 (0.410)	31.236 (11.450)	0.004

Data are n (%),mean (SD), Group. BMI=body-mass index, MD= Mediterranean Diet, MET= Metabolic Equivalent of Task, TG= triglycerides, SFA, MUFA, PUFA= saturated-monosaturated-polysaturated fatty acids

Table 2: Characteristics of the 2 groups at the end of the study

Περισσότερο ενδιαφέρον παρουσίασε η μεταβολή των παραγόντων αυτών εντός των ομάδων τα χρονικά διαστήματα από την έναρξη της μελέτης, στους 3 μήνες και στους 6 μήνες, που ήταν το τέλος της παρέμβασης.

Συγκεκριμένα, για την ομάδα παρέμβασης το βάρος, ο ΔΜΣ, η περιφέρεια μέσης, τα κιλά σωματικού λίπους και το ποσοστό λιπώδους μάζας μειώθηκαν στατιστικά σημαντικά την διάρκεια της παρέμβασης. Η σχέση αυτή παρέμεινε στατιστικά σημαντική, όταν συνεκτιμήθηκε το βάρος έναρξης, τα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας και το εμμηνοπαυσιακό στάδιο.

Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση του βιοχημικού προφίλ των ασθενών, εκτός από τη μείωση της γλυκόζης νηστείας συγκρίνοντας τα επίπεδα της έναρξης με το τέλος της μελέτης, όπως και η αύξηση των επιπέδων της σωματικής δραστηριότητας. Τα επίπεδα της βιταμίνης C, α-τοκοφερόλης, της ρετινόλης και το συνενζύμου Q του ορού αυξήθηκαν στατιστικά σημαντικά κατά τη διάρκεια της παρέμβασης κατά 30.0%, 32.9%, 38.2% και 39.6% αντίστοιχα. Επίσης, το σκορ της μεσογειακής διατροφής αυξήθηκε σημαντικά κατά 2.69 μονάδες. Η διατροφική πρόσληψη σε βιταμίνη C αυξήθηκε στατιστικά σημαντικά κατά 323.72 mg.

	Baseline (n=35)	3 Months (n=26)	6 Months(n=26)	P Value
Weight (Kg)	76.580(±14.226)	73.024(±13.839)	72.693(±13.832)	0.0001
Body Fat Mass (Kg)	32.480(±9.991)	28.717(±9.838)	27.917(±9.650)	0.0001
% Body Fat Mass	41.709(±6.791)	38.447(±7.094)	37.565(±6.957)	0.0001
Waist Circumference (cm)	98.13(±11.181)	95.00(±11.248)	94.369(±11.370)	0.0001
BMI (Kg/m²)	29.010(±5.610)	27.66(±4.821)	27.55(±4.695)	0.0001
>18.5	0	0	0	
18.5-24.9	9 (25.7%)	9 (34.6%)	12 (46.1%)	
25-29.9	11 (31.4%)	9 (34.6%)	7(26.9%)	
≥30	15 (42.6%)	8 (22.9%)	7(26.9%)	
Alcohol Consumers	15(42.9%)	8(22.9%)	11(31.4%)	0.112
Blood Glucose (mg/dL)	102.870(±13.674)	102.705(±13.915)	93.500(±7.615)	0.011
Total Cholesterol (mg/dL)	194.877(±46.743)	185.794(±47.161)	184.785(±26.958)	0.614
LDL-Cholesterol (mg/dL)	114.873(±40.381)	112.250(±47.500)	102.879(±31.970)	0.419
HDL-Cholesterol (mg/dL)	57.833(±20.660)	63.705(±16.321)	70.166(±20.029)	0.091
TG (mg/dL)	90.000(±35.411)	90.500(±40.957)	76.377(±36.175)	0.372
MD Score	4.69(±0.788)	----	7.65(±0.689)	0.018
METS	599.501(±427.001)	1025.071(±779.48)	1041.071(±899.90)	0.066
Vitamin C (mg/mL)	5.017(±2.024)	----	6.541(±1.764)	0.000
Cq10 (mg/L)	1.038(±0.319)	----	1.450(±0.230)	0.000
Vitamin A (retinol mg/L)	0.337(±0.114)	----	0.466(±0.114)	0.000
a-tocopherol (mg/L)	6.191(±1.733)	----	8.229(±1.498)	0.001
SFA (mg/Day)	22.500(9.97)	----	19.38 (2.49)	0.171
MUFA (mg/Day)	21.419 (11.300)	----	25.04 (3.48)	0.078
PUFA (mg/Day)	16.053 (8.950)	----	16.566 (0.030)	0.970
Vitamin A RAE (mcg/day)	549.300 (304.710)	----	1077.766 (164.140)	0.054
Vitamin C (mg/day)	123.410(63.750)	----	447.130 (28.360)	0.0001
a-tocopherol (mg/day)	21.987(14.940)	----	23.165 (0.410)	0.600
Data are n (%),mean (SD), Group. BMI=body-mass index, MD= Mediterranean Diet, MET= Metabolic Equivalent of Task, TG= triglycerides, SFA, MUFA, PUFA= saturated-monosaturated-polysaturated fatty acids				

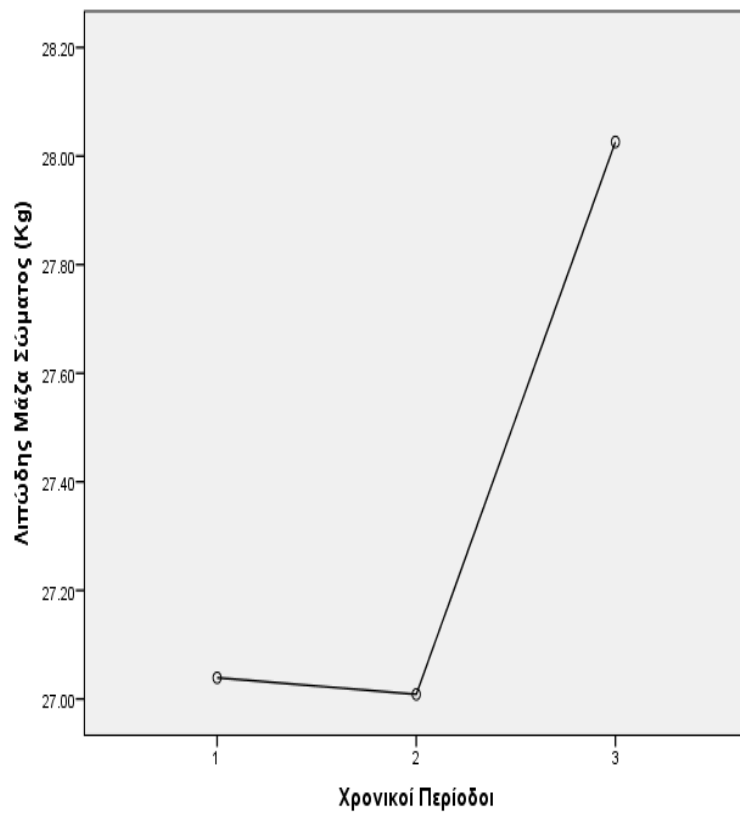
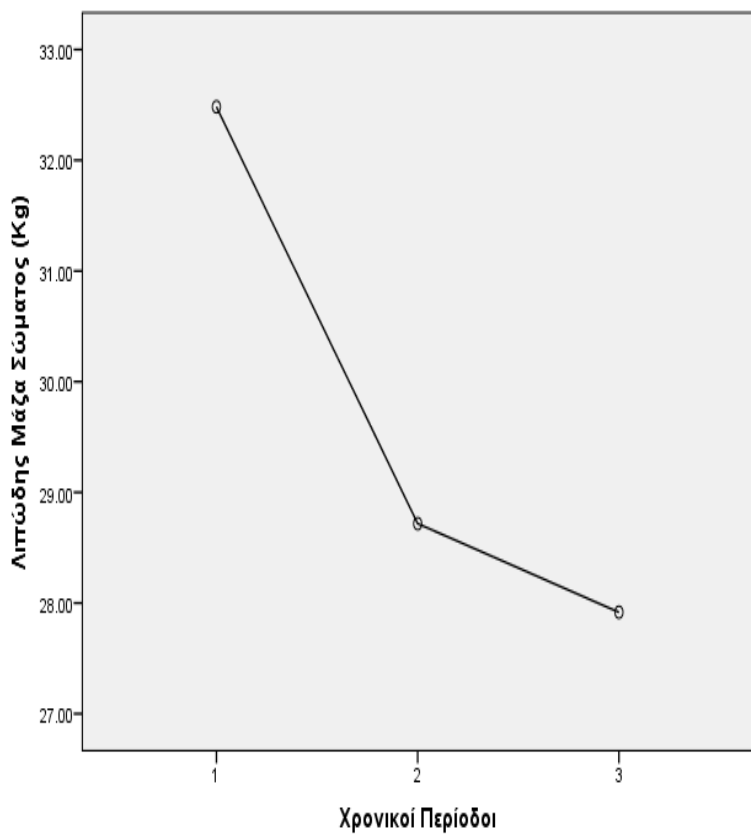
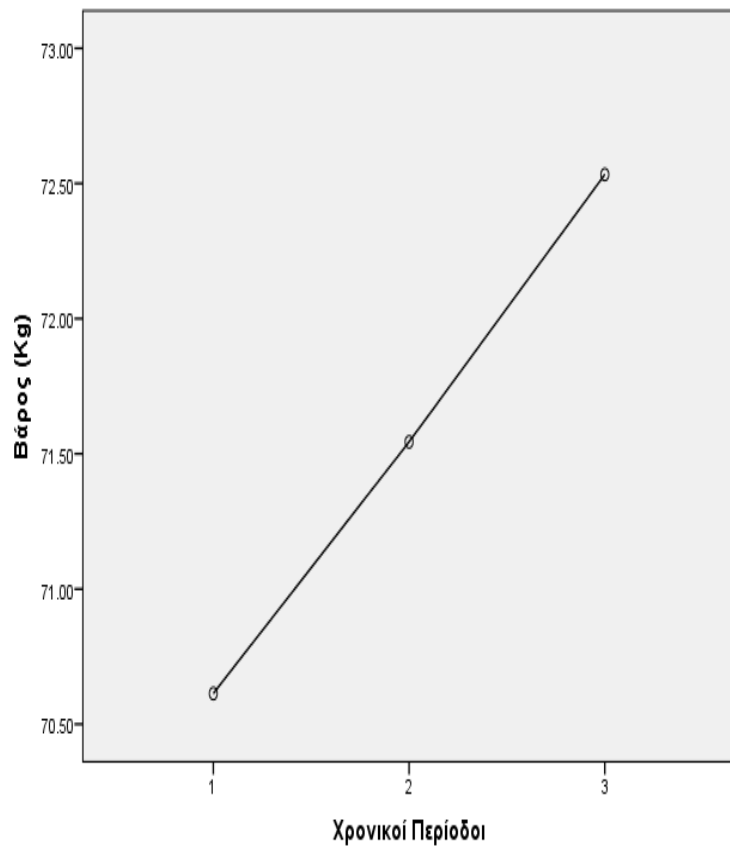
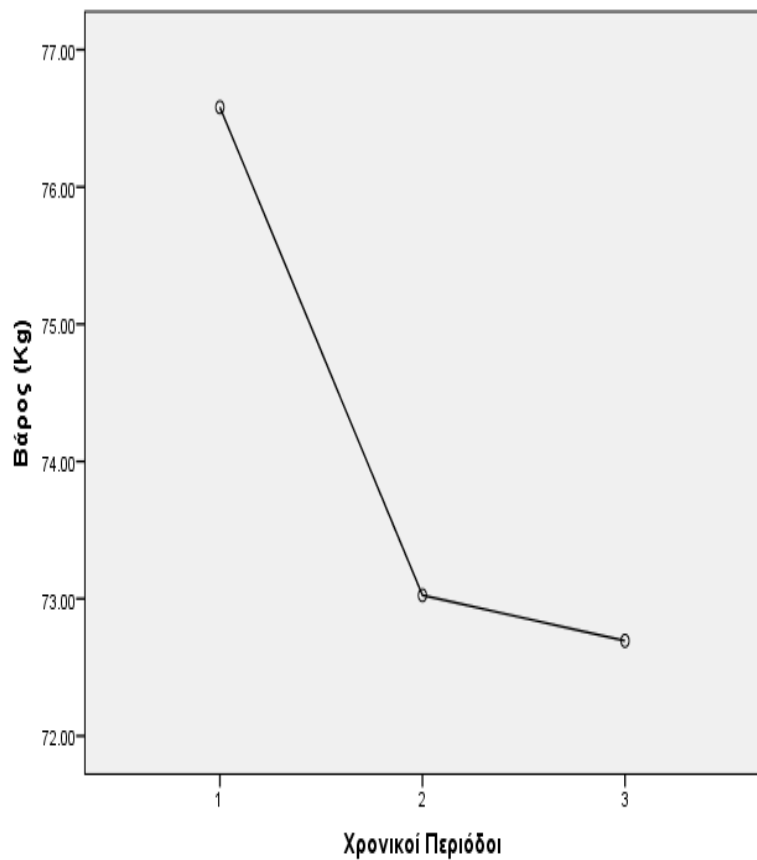
Table 3: Comparison of Characteristics of the Intervention group at the baseline at the end of the study

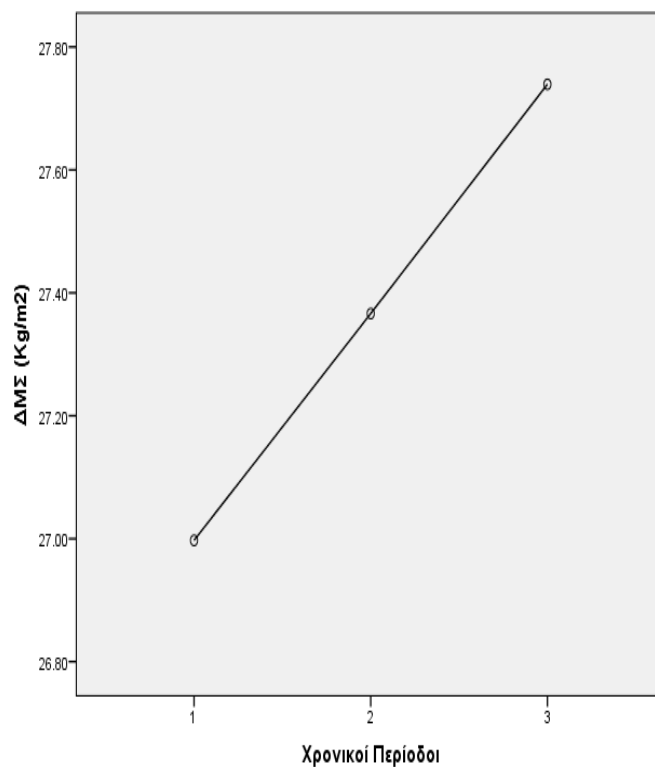
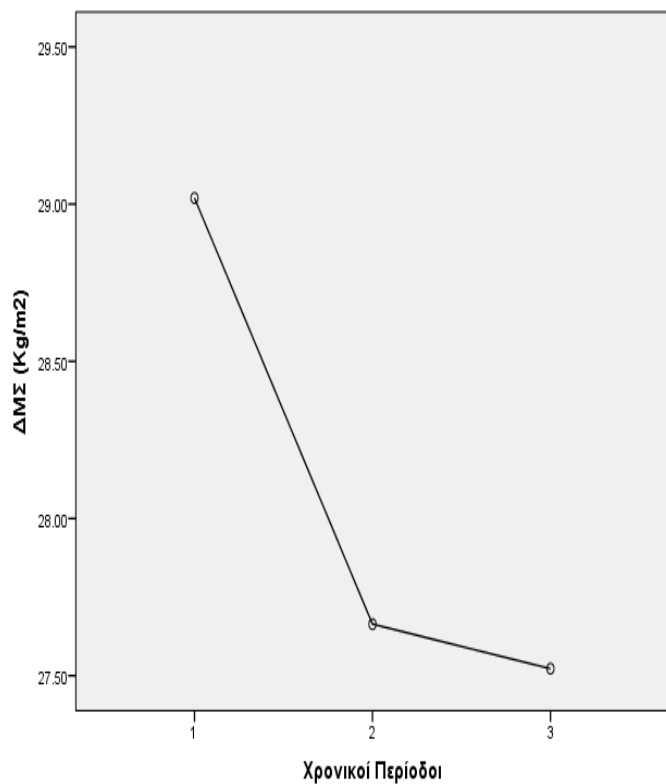
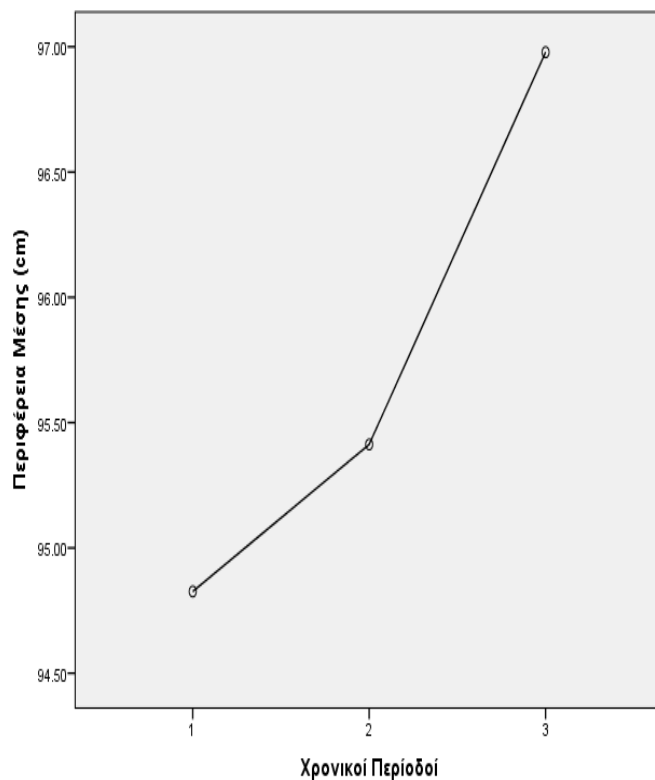
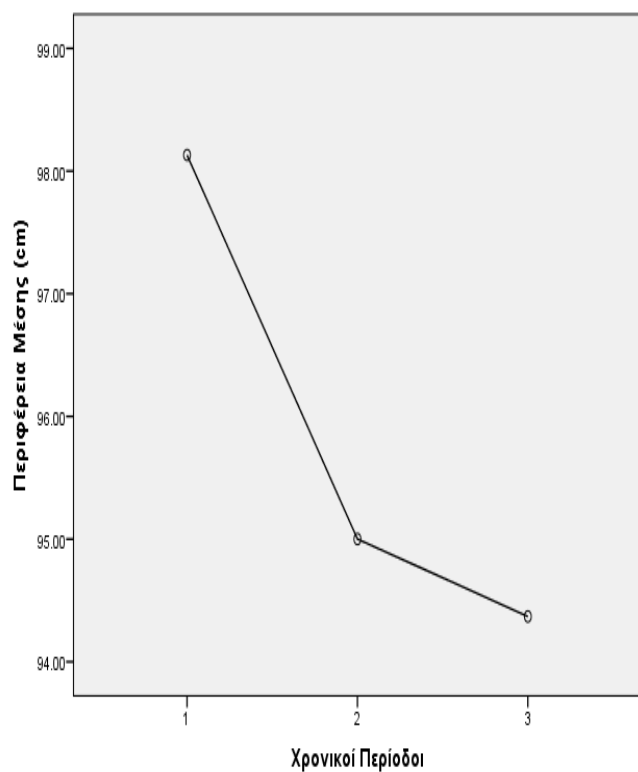
Για την ομάδα ελέγχου τα αποτελέσματα ήταν διαφορετικά. Το βάρος, ο ΔΜΣ και η ολική χοληστερόλη του ορού αυξήθηκαν στατιστικά σημαντικά κατά 2.7%, 2.7%, και 8.8% αντίστοιχα. Αντίστροφα, μειώθηκαν τα επίπεδα σωματικής δραστηριότητας κατά 50.4%. Επίσης, αυξήθηκε στατιστικά σημαντικά η διαιτητική πρόσληψη σε κορεσμένα, πολυ-ακόρεστα και μονο-ακόρεστα λιπαρά οξέα. Εκτός από τη αύξηση της κατανάλωσης λιπαρών οξέων παρατηρήθηκε και αύξηση της κατανάλωσης βιταμίνης Α και Ε. Οι υπόλοιπες παράμετροι δεν εμφάνισαν στατιστικά σημαντική μεταβολή.

Για την ομάδα παρέμβασης, τα επίπεδα του συνενζύμου Q συσχετίστηκαν σημαντικά με την διατροφική πρόσληψη των MUFA ($r_p=0.618$, $p=0.032$), ενώ τα επίπεδα της ρετινόλης στο baseline συσχετίστηκαν με τα επίπεδα διατροφικής πρόσληψης σε βιταμίνη Α στην έναρξη της μελέτης ($r_p=0.571$, $p=0.007$) όχι όμως στο τέλος. Για την ομάδα παρέμβασης παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση των επιπέδων σωματικής δραστηριότητας και του ποσοστού σωματικού λίπους στο τέλος της μελέτης ($r_p= -0.442$, $p=0.027$). Επίσης, ο ΔΜΣ συσχετίστηκε σημαντικά αρνητικά με το σκορ ΜΔ στην αρχή της μελέτης ($r_p= -0.362$, $p=0.033$), καθώς και με τα επίπεδα της α-τοκοφερόλης ($r_p= -0.446$, $p=0.016$). Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση της διατροφικής πρόσληψης με άλλους βιοδείκτες ή με τα επίπεδα των αντιοξειδωτικών του ορού. Ακόμα, δεν παρατηρήθηκε συνάφεια μεταξύ της διατροφικής πρόσληψης της ομάδας παρέμβασης, όπως καταγράφηκε με τα ημερολόγια καταγραφής και με το FFQ.

Για την ομάδα ελέγχου δεν παρατηρήθηκε κάποια συσχέτιση των επιπέδων αντιοξειδωτικών και των ανθρωπομετρικών μεταβλητών. Τα επίπεδα της βιταμίνης C και του συνενζύμου Q του ορού στο τέλος συσχετίστηκαν θετικά και στατιστικά σημαντικά ($r_p= 0.482$, $p=0.023$).

<u>Control Group</u>				
	Baseline (n=35)	3 Months (n=26)	6 Months(n=24)	P Value
Weight (Kg)	70.610(±14.883)	71.544(±15.593)	72.533(±15.616)	0.037
Body Fat Mass (Kg)	27.039(±11.224)	27.007(±11.121)	28.026(±11.194)	0.271
% Body Fat Mass	36.934(±8.864)	36.056(±8.622)	36.843(±6.957)	0.456
Waist Circumference (cm)	94.826 (±12.182)	95.413(±11.248)	96.978(±13.068)	0.061
BMI (Kg/m²)	26.997(±5.410)	27.366(±5.752)	27.739(±5.703)	0.038
>18.5	1 (2.9%)	1(2.9%)	0	
18.5-24.9	14(40%)	9 (25.7%)	9 (37.5%)	
25-29.9	8 (22.9%)	9 (25.7%)	8(33.3%)	
≥30	12 (34.3%)	7 (20.0%)	7 (29.1%)	
Blood Glucose (mg/dL)	94.181(±37.113)	91.909(±18.300)	108.3636(±7.615)	0.243
Total Cholesterol (mg/dL)	188.625(±46.743)	194.750(±33.040)	205.375(±34.956)	0.004
LDL-Cholesterol (mg/dL)	105.555(±27.009)	117.333(±27.141)	119.000(±28.805)	0.246
HDL-Cholesterol (mg/dL)	57.833(±20.660)	63.75(±16.321)	70.16(±20.029)	0.091
TG (mg/dL)	77.54(±23.959)	94.090(±45.995)	92.636(±35.165)	0.238
Alcohol Consumers	15(42.9%)	5(14.3%)	8(33.3%)	0.171
MD Score	4.49(±0.781)	----	4.44(±1.044)	0.366
METS	1093.740(±849.962)	645.020(±719.55)	541.602(±562.601)	0.044
Vitamin C (mg/mL)	3.435(±1.937)	----	4.042(±1.274)	0.241
Cq10 (mg/L)	1.211(±0.276)	----	1.257(±0.346)	0.558
Vitamin A (retinol mg/L)	0.364(±0.141)	----	0.466(±0.144)	0.491
a-tocopherol (mg/L)	6.623(±1.533)	----	7.276(±1.838)	0.061
SFA (mg/Day)	17.513(9.970)	----	22.803(9.400)	0.012
MUFA (mg/Day)	18.568 (13.790)	----	26.463(11.730)	0.024
PUFA (mg/Day)	15.440 (11.150)	----	18.987(8.71)	0.022
Vitamin A RAE (mcg/day)	539.000 (439.460)	----	747.474 (245.94)	0.001
Vitamin C (mg/day)	149.739(63.940)	----	162.427(28.480)	0.145
a-tocopherol (mg/day)	24.973 (20.690)	----	31.236 (11.450)	0.015
Data are n (%),mean (SD), Group. BMI=body-mass index, MD= Mediterranean Diet, MET= Metabolic Equivalent of Task, TG= triglycerides, SFA, MUFA, PUFA= saturated-monosaturated-polysaturated fatty acids				
Table 4: Comparison of Characteristics of the Control group at the baseline at the end of the study				





5. Συζήτηση

Η συγκεκριμένη τυχαιοποιημένη τυφλή κλινική δοκιμή ανέδειξε ότι μετά από μια εξατομικευμένη διατροφική παρέμβαση, σύμφωνα με το μεσογειακό πρότυπο και εμπλουτισμένη με ελαιόλαδο και τρόφιμα πλούσια σε αντιοξειδωτικά, μπορεί να μειωθεί στατιστικά σημαντικά ο ΔΜΣ, το συνολικό σωματικό βάρος, η περιφέρεια μέσης, το ποσοστό και τα κιλά λιπώδους μάζας σε υπέρβαρες γυναίκες που έπασχαν από καρκίνο του μαστού. Τα επίπεδα της βιταμίνης C, α-τοκοφερόλης, της ρετινόλης και το συνενζύμου Q του ορού αυξήθηκαν στατιστικά σημαντικά, κατά τη διάρκεια της παρέμβασης κατά 30.0%, 32.9%, 38.2% και 39.6% αντίστοιχα, γεγονός που επιβεβαιώνεται από τη βιβλιογραφία [53]. Επίσης, το σκορ της μεσογειακής διατροφής αυξήθηκε σημαντικά κατά 2.69 μονάδες, ξεπερνώντας το κατώφλι του 6, πάνω από το οποίο υπάρχει μεγαλύτερο όφελος από την προσκόλληση στη ΜΔ [157]. Το συγκεκριμένο αποτέλεσμα είναι ενθαρρυντικό, καθώς η μελέτη EPIC έδειξε ότι η αύξηση του σκορ κατά 2 μονάδες μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού κατά 22% σε μετα-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες [127].

Επιπλέον, η ομάδα παρέμβασης φάνηκε να βελτιώνει το βιοχημικό της προφίλ και ορισμένους δείκτες του μεταβολικού συνδρόμου, με στατιστικά σημαντική μείωση να καταγράφεται για την περιφέρειας μέσης και τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας που συνδέονται με αύξηση του κινδύνου εμφάνισης της νόσου και με τη συνολική θνησιμότητα και νοσηρότητα [143]. Τα ευρήματα αυτά έρχονται σε συμφωνία με εκείνα της μελέτης PREDIMED που έδειξε βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου ασθενών με καρκίνο του μαστού που ακολούθησαν μια μεσογειακού τύπου δίαιτα εμπλουτισμένη με ελαιόλαδο [159].

Η διατροφική πρόσληψη της ομάδας παρέμβασης σε βιταμίνη C αυξήθηκε στατιστικά σημαντικά, ενώ παρόμοια τάση αλλά μη στατιστικά σημαντική καταγράφηκε και για εκείνη των βιταμινών A και E. Μία μετανάλυση των Harris et al, 2014 έδειξε ότι η αύξηση της διαιτητικής πρόσληψης της βιταμίνης C κατά 100mg/day μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο θνησιμότητας από τον καρκίνο του μαστού κατά 15%. [144]

Η ομάδα ελέγχου παρουσίασε μεγαλύτερη και σημαντικότερη αύξηση των βιταμινών Α και Ε, το οποίο μπορεί να συσχετίζεται με την αυξημένη κατανάλωση SFA, PUFA, MUFA. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η ομάδα ελέγχου δεν είχε λάβει εξατομικευμένο ποσοτικοποιημένο διαιτολόγιο και έτσι κατανάλωνε ελεύθερη ποσότητα λιπαρών υλών, που θα μπορούσε να εξηγήσει το παραπάνω φαινόμενο. Ωστόσο, τα ευρήματα αυτά δεν συσχετίζονται με τις εργαστηριακές αναλύσεις.

Οι δύο ομάδες δεν κατάφεραν να διαφέρουν στατιστικά σημαντικά στα επίπεδα βιταμίνης Ε, Α και συνεζύμου Q10. Αυτό ίσως να οφείλεται στο γεγονός ότι και η ομάδα ελέγχου αύξησε μη στατιστικά σημαντικά τα αντίστοιχα αντιοξειδωτικά στον ορό, το ποσοστό αποχώρησης των εθελοντών αλλά και στο είδος της παρέμβασης, καθώς η ομάδα ελέγχου έλαβε διατροφικές οδηγίες, υποβαλλόταν σε ανθρωπομετρία και είχε επικοινωνία με τους ειδικούς για να υποβάλλει ερωτήσεις.

Επιπροσθέτως η διατροφική παρέμβαση φαίνεται να ενίσχυσε, (όχι όμως στατιστικά σημαντικά), τα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας των γυναικών που φάνηκε να αυξάνουν την κίνηση τους. Η συγκεκριμένη μελέτη έρχεται σε συμφωνία και με τα δεδομένα άλλων δημοσιευμένων μελετών που αναφέρουν την αντιοξειδωτική δράση των συστατικών της ΜΔ, όπως τα φρούτα, τα λαχανικά και το ελαιόλαδο [128, 132], αλλά και τη σημασία τροποποίησης παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται άμεσα με τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου και αφορούν τον τρόπο ζωής των ασθενών [143].

Ο υψηλότερος ΔΜΣ έχει αναφερθεί ως αιτία του καρκίνου του μαστού σε μετα-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες, σύμφωνα με το Αμερικανικό Αντικαρκινικό Ινστιτούτο. Στον καρκίνο του μαστού, το υπέρβαρο και η παχυσαρκία συνδέονται με ένα υψηλότερο κίνδυνο για δευτερογενείς όγκους, υποτροπή, συνολική νοσηρότητα και τη θνησιμότητα [137, 160]. Στους επιζώντες του καρκίνου του μαστού, ο κίνδυνος της δεύτερης εκδήλωσης της νόσου αυξάνεται κατά 14% για κάθε αύξηση του δείκτη μάζας σώματος κατά 5 μονάδες [138].

Το συστηματικό οξειδωτικό στρες έχει εμπλακεί στην παθογένεση και την εξέλιξη πολλών χρόνιων ασθενειών, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του μαστού. Πολλές θεραπείες για τον καρκίνο, συμπεριλαμβανομένων της ακτινοθεραπείας και χημειοθεραπείας οδηγούν στη δημιουργία ελευθέρων ριζών (π.χ., ρίζα υδροξυλίου, υπεροξειδίου

του υδρογόνου, και ανιόντος υπεροξειδίου) για την επαγωγή του οξειδωτικού στρες για να σκοτώσουν τα καρκινικά κύτταρα. Ενώ οι μηχανισμοί του οξειδωτικού στρες παίζουν βασικό ρόλο στη θεραπεία του καρκίνου, τα υψηλά επίπεδα ελεύθερων ριζών μπορεί να επηρεάσουν αρνητικά πρόγνωση του καρκίνου του μαστού μέσω διαφόρων μηχανισμών, (συμπεριλαμβανομένης της γενωμικής αστάθειας) και οδηγούν δυνητικά σε αντίσταση στη θεραπεία, σε ενεργοποίηση των κυττάρων σηματοδότησης που εμπλέκονται στον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων, και στην αυξημένη μετανάστευση των καρκινικών κυττάρων[145, 161, 162]. Τα αντιοξειδωτικά που προέρχονται από τη διαίτα, συμπεριλαμβανομένων της βιταμίνη Α, βιταμίνης Ε και βιταμίνης C, έχουν εμφανίσει σημαντικό ρόλο κατά του οξειδωτικού στρες και έχουν συσχετιστεί με τροποποίηση κίνδυνο καρκίνου του μαστού, όπως προαναφέρεται [163].

Η συγκεκριμένη μελέτη πραγματοποιήθηκε στην Ελλάδα, που αποτελεί μεσογειακή χώρα. Ωστόσο, στη συγκεκριμένη μελέτη οι εθελόντριες είχαν μέτριο προς χαμηλό ποσοστό συμμόρφωσης με την ΜΔ στην αρχή της μελέτης, το οποίο βελτιώθηκε για την ομάδα παρέμβασης στο τέλος της μελέτης, που δηλώνει ότι υπάρχει περιθώριο βελτίωσης για τον συγκεκριμένο πληθυσμό. Επίσης, η πλειοψηφία των γυναικών που αποχώρησαν ανέφεραν αδυναμία προσκόλλησης στο συγκεκριμένο διατροφικό μοτίβο. Ενδιαφέρον παρουσιάζει η απουσία συσχέτισης της διατροφικής πρόσληψης των ασθενών και των 2 ομάδων με τα επίπεδα των εκτιμημένων αντιοξειδωτικών του ορού. Μία πιθανή εξήγηση που προτείνεται είναι η απόκλιση στην καταγραφή και στην πραγματική πρόσληψη τροφής από τις ασθενείς. Παρόλο που χρησιμοποιήθηκαν έγκυρα και αξιόπιστα FFQ, αλλά και ζυγισμένα εβδομαδιαία ημερολόγια καταγραφής της διατροφικής πρόσληψης και οι ασθενείς ήταν αρκετά κινητοποιημένες λόγω της νόσου τους, είναι πιθανή η απόκλιση αυτή και για τις 2 ομάδες, καθώς μετά τους 3 μήνες της μελέτης ο μέσος όρος των θρεπτικών συστατικών που καταγραφόταν δεν άλλαξε σε σύγκριση με την έναρξη της μελέτης, ωστόσο ο ρυθμός απώλειας βάρους μειώθηκε αξιόλογα, όπως φαίνεται και από τα διαγράμματα. Παρόλο που οι ασθενείς της ομάδας παρέμβασης βρίσκονταν εντός των στόχων τους και κατάφεραν να ρυθμίσουν τόσο το σωματικό τους βάρος όσο και τα επίπεδα σωματικής δραστηριότητας, οι πιθανές μικρές αποκλίσεις ήταν ικανές να δημιουργήσουν μικρή συνάφεια με τους βιοχημικούς δείκτες. Επίσης, η συγκεκριμένη μελέτη αναδεικνύει την σημασία της συχνής, προσωπικής και

εξατομικευμένης διαιτητικής θεραπείας των ασθενών που ενισχύονται από την προσωπική διαιτητική συμβουλευτική.

Η συγκεκριμένη μελέτη εμφανίζει επιπλέον μεθοδολογικούς περιορισμούς. Μια παρέμβαση στον τρόπο ζωής δεν μπορεί να είναι διπλά τυφλή. Αυτό έχει δύο δυνητικά επιβλαβείς συνέπειες για την εγκυρότητα της μελέτης. Πρώτον, οι ίδιοι οι ερευνητές που πραγματοποίησαν την παρέμβαση συμμετείχαν και στη συλλογή των πληροφοριών της ομάδας ελέγχου, πράγμα το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε μια προκατειλημμένη εκτίμηση. Δεύτερον, μια "Μόλυνση" της ομάδας ελέγχου είναι αναπόφευκτη, εξ αιτίας ηθικών και πρακτικών λόγων εφ' αιτίας των συστάσεων στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης για τη βελτίωση του τρόπου ζωής τους. Τέλος, η συγκεκριμένη μελέτη είχε και οικονομικούς περιορισμούς καθώς η προσωπική επικοινωνία διεκόπη μετά τους 3 μήνες και ακολούθησε τηλεφωνική και ηλεκτρονική επαφή. Ωστόσο, έχει και ορισμένα δυνατά σημεία. Η ομοιογένεια του πληθυσμού αναφορικά με το κοινωνικό και οικονομικό επίπεδο των ασθενών, η προηγούμενη εμπειρία τους στην διαιτητική διαδικασία καθώς και η αυξημένη πρόσβαση σε ελαιόλαδο, φρούτα και λαχανικά ελαττώνει τα σφάλματα της μελέτης. Επίσης, η υψηλή αξιοπιστία των ανθρωπομετρικών μετρήσεων, των εργαστηριακών αναλύσεων αλλά και το ικανοποιητικό επίπεδο εξομοίωσης των δύο ομάδων λόγω τυχαιοποίησης αποτελεί βασικό θετικό χαρακτηριστικό της μελέτης.

Η διεπιστημονική συνεργασία έχει αποδειχθεί αποτελεσματικότερη από κάθε άλλη μεμονωμένη επιστημονική παρέμβαση. Η συγκεκριμένη μελέτη αποτελεί μια διεπιστημονική προσέγγιση, καθώς συμμετείχαν ιατροί, ειδικοί διαιτολόγοι, νοσηλεύτες και φαρμακοποιοί. Ωστόσο, σε μελλοντικές συμπεριφοριστικές παρεμβάσεις προτείνουμε και τη συμμετοχή ψυχολόγων που θα ενισχύσουν την τροποποίηση της συμπεριφοράς των ασθενών και θα αυξήσουν τη προσκόλληση τους.

Συμπερασματικά, η μελέτη WOMAN είναι μια ιδιαίτερη τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή σε μετα-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες που κατάφερε μέσω εξατομικευμένης διαιτητικής παρέμβασης με πρότυπο τη μεσογειακή διαίτα και αύξησης της σωματικής δραστηριότητας, να μειώσει το σωματικό βάρος και το ποσοστό λίπους, να βελτιώσει το γλυκαιμικό προφίλ και αντιοξειδωτικό προφίλ σε μετα-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες μέσα σε 6 μήνες. Οι συγκεκριμένοι παράμετροι έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο

επανεμφάνισης της νόσου και αύξησης της συνολικής νοσηρότητας και θνησιμότητας από άλλες ασθένειες.

Βιβλιογραφία:

1. Mourouti, N., et al., *Diet and breast cancer: a systematic review*. Int J Food Sci Nutr, 2015. **66**(1): p. 1-42.
2. Ferlay, J., et al., *Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012*. Eur J Cancer, 2013. **49**(6): p. 1374-403.
3. David M. Mahr, R.B., and Michael F. Insana, *Three-Dimensional In Silico Breast Phantoms for Multimodal Image Simulations*. IEEE Trans Med Imaging, 2012. **31**(3).
4. Nachman, K.E. and T.J. Smith, *Hormone Use in Food Animal Production: Assessing Potential Dietary Exposures and Breast Cancer Risk*. Curr Environ Health Rep, 2015. **2**(1): p. 1-14.
5. Bodai, B.I. and P. Tusó, *Breast cancer survivorship: a comprehensive review of long-term medical issues and lifestyle recommendations*. Perm J, 2015. **19**(2): p. 48-79.
6. Willis, R., *The spread of tumors in the human body*. 1952, London: Butterworth.
7. WorldHealthOrganisation, *Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. 2003, Oxfordshire: Oxford University Press.
8. University, J.H. *BREAST CANCER & BREAST PATHOLOGY*. 2012 [cited 2016 04/11/2016].
9. Pandya, S. and R.G. Moore, *Breast development and anatomy*. Clin Obstet Gynecol, 2011. **54**(1): p. 91-5.
10. Birkenfeld, A. and N.G. Kase, *Functional anatomy and physiology of the female breast*. Obstet Gynecol Clin North Am, 1994. **21**(3): p. 433-44.
11. Bland K, C.E., *The Breast—Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases*. 4th ed. ed. 2009, Philadelphia: PA: Saunders.
12. Miller, R.D. and E.J. Germain, *Evaluation of competency to stand trial in defendants who do not want to be defended against the crimes charged*. Bull Am Acad Psychiatry Law, 1987. **15**(4): p. 371-9.
13. Boron, W.F., *Medical Physiology*. Vol. 3. 2006, New Haven: Elsevier.
14. McPhee, S., *Pathophysiology of Disease*. 2009, San Francisco: Appleton & Lange.
15. Parkin, D.M., *10. Cancers attributable to exposure to hormones in the UK in 2010*. Br J Cancer, 2011. **105 Suppl 2**: p. S42-8.
16. Bliss, J.M. and R. Gray, *Breast cancer and hormone-replacement therapy: the Million Women Study*. Lancet, 2003. **362**(9392): p. 1328-9; author reply 1330-1.
17. *Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer*. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Lancet, 1997. **350**(9084): p. 1047-59.
18. Tempfer, C.B., et al., *Side effects of phytoestrogens: a meta-analysis of randomized trials*. Am J Med, 2009. **122**(10): p. 939-46 e9.
19. *Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies*. Lancet, 1996. **347**(9017): p. 1713-27.

20. Key, T.J., et al., *Circulating sex hormones and breast cancer risk factors in postmenopausal women: reanalysis of 13 studies*. Br J Cancer, 2011. **105**(5): p. 709-22.
21. Kaaks, R., et al., *Premenopausal serum sex hormone levels in relation to breast cancer risk, overall and by hormone receptor status - results from the EPIC cohort*. Int J Cancer, 2014. **134**(8): p. 1947-57.
22. AmericanInstituteForCancerResearch, *Breast Cancer 2010 Report Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Breast Cancer*, A.I.f.C. Research, Editor. 2010: London.
23. *Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies*. Lancet Oncol, 2012. **13**(11): p. 1141-51.
24. Pharoah, P.D., et al., *Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis*. Int J Cancer, 1997. **71**(5): p. 800-9.
25. *Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease*. Lancet, 2001. **358**(9291): p. 1389-99.
26. Metcalfe, K., et al., *Family history of cancer and cancer risks in women with BRCA1 or BRCA2 mutations*. J Natl Cancer Inst, 2010. **102**(24): p. 1874-8.
27. Narod, S.A., et al., *A prior diagnosis of breast cancer is a risk factor for breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers*. Curr Oncol, 2014. **21**(2): p. 64-8.
28. Zoller, B., et al., *Familial transmission of prostate, breast and colorectal cancer in adoptees is related to cancer in biological but not in adoptive parents: a nationwide family study*. Eur J Cancer, 2014. **50**(13): p. 2319-27.
29. Pasqualini, J.R., *Breast Cancer:Prognosis, Treatment* 2ed. 2008, New York: Informa Healthcare USAand Prevention.
30. CDC. *Breast Cancer*. 2014 23 April 2016].
31. UK, C.R. *Breast cancer risk factors*. 2016 24 April 2016].
32. Hartmann, L.C., et al., *Benign breast disease and the risk of breast cancer*. N Engl J Med, 2005. **353**(3): p. 229-37.
33. AmericanCancerSociety. *Summary of breast conditions that affect breast cancer risk*. 2016 04/21/2016 04/28/2016]; Available from: <http://www.cancer.org/healthy/findcancerearly/womenshealth/non-cancerousbreastconditions/non-cancerous-breast-conditions-benign-br-cond-and-br-cancer-risk>.
34. Zhou, W.B., et al., *The influence of family history and histological stratification on breast cancer risk in women with benign breast disease: a meta-analysis*. J Cancer Res Clin Oncol, 2011. **137**(7): p. 1053-60.
35. Ibrahim, E.M., et al., *Risk of second breast cancer in female Hodgkin's lymphoma survivors: a meta-analysis*. BMC Cancer, 2012. **12**: p. 197.
36. Caini, S., et al., *The risk of developing a second primary cancer in melanoma patients: a comprehensive review of the literature and meta-analysis*. J Dermatol Sci, 2014. **75**(1): p. 3-9.
37. Jegu, J., et al., *The effect of patient characteristics on second primary cancer risk in France*. BMC Cancer, 2014. **14**: p. 94.
38. Youlden, D.R. and P.D. Baade, *The relative risk of second primary cancers in Queensland, Australia: a retrospective cohort study*. BMC Cancer, 2011. **11**: p. 83.

39. International Agency for Research on Cancer. *AGENTS CLASSIFIED BY THE IARC MONOGRAPHS, VOLUMES 1–115*. 2011 22 February 2016 04/28/2016]; Available from: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>.
40. Ahern, T.P., et al., *Digoxin use and risk of invasive breast cancer: evidence from the Nurses' Health Study and meta-analysis*. *Breast Cancer Res Treat*, 2014. **144**(2): p. 427-35.
41. De Bruijn, K.M., et al., *Systematic review and meta-analysis of the association between diabetes mellitus and incidence and mortality in breast and colorectal cancer*. *Br J Surg*, 2013. **100**(11): p. 1421-9.
42. Boyle, P., et al., *Diabetes and breast cancer risk: a meta-analysis*. *Br J Cancer*, 2012. **107**(9): p. 1608-17.
43. Hardefeldt, P.J., G.D. Eslick, and S. Edirimanne, *Benign thyroid disease is associated with breast cancer: a meta-analysis*. *Breast Cancer Res Treat*, 2012. **133**(3): p. 1169-77.
44. Qu, X., et al., *Bone mineral density and risk of breast cancer in postmenopausal women*. *Breast Cancer Res Treat*, 2013. **138**(1): p. 261-71.
45. Nguyen, T.V., et al., *Effects of estrogen exposure and reproductive factors on bone mineral density and osteoporotic fractures*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995. **80**(9): p. 2709-14.
46. Xue, F. and K.B. Michels, *Intrauterine factors and risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis of current evidence*. *Lancet Oncol*, 2007. **8**(12): p. 1088-100.
47. Park, S.K., et al., *Intrauterine environments and breast cancer risk: meta-analysis and systematic review*. *Breast Cancer Res*, 2008. **10**(1): p. R8.
48. Key, T.J., et al., *Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women*. *J Natl Cancer Inst*, 2003. **95**(16): p. 1218-26.
49. Cheraghi, Z., et al., *Effect of body mass index on breast cancer during premenopausal and postmenopausal periods: a meta-analysis*. *PLoS One*, 2012. **7**(12): p. e51446.
50. Harvie, M., L. Hooper, and A.H. Howell, *Central obesity and breast cancer risk: a systematic review*. *Obes Rev*, 2003. **4**(3): p. 157-73.
51. Connolly, B.S., et al., *A meta-analysis of published literature on waist-to-hip ratio and risk of breast cancer*. *Nutr Cancer*, 2002. **44**(2): p. 127-38.
52. Wren, S., et al., *Pooled cohort study on height and risk of cancer and cancer death*. *Cancer Causes Control*, 2014. **25**(2): p. 151-9.
53. van den Brandt, P.A., et al., *Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk*. *Am J Epidemiol*, 2000. **152**(6): p. 514-27.
54. Gaudet, M.M., et al., *Active smoking and breast cancer risk: original cohort data and meta-analysis*. *J Natl Cancer Inst*, 2013. **105**(8): p. 515-25.
55. Xue, F., et al., *Cigarette smoking and the incidence of breast cancer*. *Arch Intern Med*, 2011. **171**(2): p. 125-33.
56. Dossus, L., et al., *Active and passive cigarette smoking and breast cancer risk: results from the EPIC cohort*. *Int J Cancer*, 2014. **134**(8): p. 1871-88.
57. Luo, J., et al., *Interaction between smoking and obesity and the risk of developing breast cancer among postmenopausal women: the Women's Health Initiative Observational Study*. *Am J Epidemiol*, 2011. **174**(8): p. 919-28.
58. Nyante, S.J., et al., *Cigarette smoking and postmenopausal breast cancer risk in a prospective cohort*. *Br J Cancer*, 2014. **110**(9): p. 2339-47.
59. Kawai, M., et al., *Active smoking and the risk of estrogen receptor-positive and triple-negative breast cancer among women ages 20 to 44 years*. *Cancer*, 2014. **120**(7): p. 1026-34.

60. Sinn, H.P. and H. Kreipe, *A Brief Overview of the WHO Classification of Breast Tumors, 4th Edition, Focusing on Issues and Updates from the 3rd Edition*. Breast Care (Basel), 2013. **8**(2): p. 149-54.
61. AmericanCancerSociety. *Types of Breast Cancer*. 2014 [cited 2016 02/22/2016].
62. Yang, W.T. and X.Z. Zhu, *[The introduction of 2012 WHO classification of tumours of the breast]*. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi, 2013. **42**(2): p. 78-80.
63. Ehemann, C.R., et al., *The changing incidence of in situ and invasive ductal and lobular breast carcinomas: United States, 1999-2004*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2009. **18**(6): p. 1763-9.
64. Underwood, J., *Carcinogenesis and neoplasia in General and systematic pathology*, ed. J. Underwood. 2004, Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto: Churchill Livingstone.
65. Ε.Ε.Π.Ο.Ε., *Κλινική Ογκολογία*. Vol. Α'. 2007, Αθήνα: Επαγγελματική Ένωση Παθολόγων Ογκολόγων Ελλάδος.
66. Cancer, U.I.C.I., *TNM classification of malignant tumours*. 6 ed. 2002, New York: Wiley-Liss.
67. Kuh, D. and S. Stirling, *Socioeconomic variation in admission for diseases of female genital system and breast in a national cohort aged 15-43*. BMJ, 1995. **311**(7009): p. 840-3.
68. Rosen, S.T., *Hormone Receptors in Breast Cancer*. 2009, Houston TX: Springer.
69. Yager, J.D. and N.E. Davidson, *Estrogen carcinogenesis in breast cancer*. N Engl J Med, 2006. **354**(3): p. 270-82.
70. Jordan, V.C., *Selective estrogen receptor modulation: concept and consequences in cancer*. Cancer Cell, 2004. **5**(3): p. 207-13.
71. Speirs, V., et al., *Increased expression of estrogen receptor beta mRNA in tamoxifen-resistant breast cancer patients*. Cancer Res, 1999. **59**(21): p. 5421-4.
72. Sotiriou, C. and L. Pusztai, *Gene-expression signatures in breast cancer*. N Engl J Med, 2009. **360**(8): p. 790-800.
73. Perou, C.M., *Molecular stratification of triple-negative breast cancers*. Oncologist, 2011. **16 Suppl 1**: p. 61-70.
74. Narod, S.A., *BRCA mutations in the management of breast cancer: the state of the art*. Nat Rev Clin Oncol, 2010. **7**(12): p. 702-7.
75. Roy, R., J. Chun, and S.N. Powell, *BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection*. Nat Rev Cancer, 2012. **12**(1): p. 68-78.
76. Venkitaraman, A.R., *Functions of BRCA1 and BRCA2 in the biological response to DNA damage*. J Cell Sci, 2001. **114**(Pt 20): p. 3591-8.
77. Tan, P.H. and I.O. Ellis, *Myoepithelial and epithelial-myoepithelial, mesenchymal and fibroepithelial breast lesions: updates from the WHO Classification of Tumours of the Breast 2012*. J Clin Pathol, 2013. **66**(6): p. 465-70.
78. McPherson, K., C.M. Steel, and J.M. Dixon, *ABC of breast diseases. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics*. BMJ, 2000. **321**(7261): p. 624-8.
79. Rosenberg, P., *U.S. Breast Cancer Cases Expected to Increase by as Much as 50 Percent by 2030*, A.A.f.C. Research, Editor. 2015: PHILADELPHIA.
80. Li, C.I., *Breast Cancer Epidemiology*. 2010, New York: Springer.
81. PROGRAMME, U.N.D. *Human Development Program*. 2011 [cited 2016 8 April 2016].
82. Ghoncheh, M., M. Mirzaei, and H. Salehiniya, *Incidence and Mortality of Breast Cancer and their Relationship with the Human Development Index (HDI) in the World in 2012*. Asian Pac J Cancer Prev, 2015. **16**(18): p. 8439-43.

83. UK, C.R., *Cancer Survival Statistics*. 2016.
84. Boyd, N.F., et al., *Dietary fat and breast cancer risk revisited: a meta-analysis of the published literature*. Br J Cancer, 2003. **89**(9): p. 1672-85.
85. Sieri, S., et al., *Dietary fat and breast cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*. Am J Clin Nutr, 2008. **88**(5): p. 1304-12.
86. Cao, Y., L. Hou, and W. Wang, *Dietary total fat and fatty acids intake, serum fatty acids and risk of breast cancer: A meta-analysis of prospective cohort studies*. Int J Cancer, 2016. **138**(8): p. 1894-904.
87. Liu, J. and D.W. Ma, *The role of n-3 polyunsaturated fatty acids in the prevention and treatment of breast cancer*. Nutrients, 2014. **6**(11): p. 5184-223.
88. Khodarahmi, M. and L. Azadbakht, *The association between different kinds of fat intake and breast cancer risk in women*. Int J Prev Med, 2014. **5**(1): p. 6-15.
89. Alvaro Luis Ronco, E.D.S., *Nutritional Epidemiology of Breast Cancer*. 2012, London: Springer.
90. Kotepui, M., *Diet and risk of breast cancer*. Contemp Oncol (Pozn), 2016. **20**(1): p. 13-9.
91. Boyle, P., et al., *Blood glucose concentrations and breast cancer risk in women without diabetes: a meta-analysis*. Eur J Nutr, 2013. **52**(5): p. 1533-40.
92. Lin, J., F. Zhang, and Y. Lei, *Dietary intake and urinary level of cadmium and breast cancer risk: A meta-analysis*. Cancer Epidemiol, 2016. **42**: p. 101-107.
93. Cho, Y.A., et al., *Dietary cadmium intake and the risk of cancer: a meta-analysis*. PLoS One, 2013. **8**(9): p. e75087.
94. Pinnix, Z.K., et al., *Ferroportin and iron regulation in breast cancer progression and prognosis*. Sci Transl Med, 2010. **2**(43): p. 43ra56.
95. Nemeth, E., et al., *Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization*. Science, 2004. **306**(5704): p. 2090-3.
96. Chen, P., et al., *Higher blood 25(OH)D level may reduce the breast cancer risk: evidence from a Chinese population based case-control study and meta-analysis of the observational studies*. PLoS One, 2013. **8**(1): p. e49312.
97. LinusPaulingInstitute. *Micronutrient Information Center*. 2016; Available from: <http://lpi.oregonstate.edu/mic/vitamins/vitamin-C>.
98. Bakker, M.F., et al., *Plasma carotenoids, vitamin C, tocopherols, and retinol and the risk of breast cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort*. Am J Clin Nutr, 2016. **103**(2): p. 454-64.
99. Wada, S., *Cancer preventive effects of vitamin E*. Curr Pharm Biotechnol, 2012. **13**(1): p. 156-64.
100. Monsen, E.R., *Dietary reference intakes for the antioxidant nutrients: vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids*. J Am Diet Assoc, 2000. **100**(6): p. 637-40.
101. Cohen, L.A., Re: "Diet in the epidemiology of postmenopausal breast cancer in the New York State cohort". Am J Epidemiol, 1994. **140**(2): p. 190-3.
102. Howe, G.R., Re: "Nutritional epidemiology of postmenopausal breast cancer in western New York". Am J Epidemiol, 1993. **137**(2): p. 249-52.
103. London, S.J., et al., *Carotenoids, retinol, and vitamin E and risk of proliferative benign breast disease and breast cancer*. Cancer Causes Control, 1992. **3**(6): p. 503-12.
104. Ju, J., et al., *Cancer-preventive activities of tocopherols and tocotrienols*. Carcinogenesis, 2010. **31**(4): p. 533-42.
105. Carr, A.C. and B. Frei, *Toward a new recommended dietary allowance for vitamin C based on antioxidant and health effects in humans*. Am J Clin Nutr, 1999. **69**(6): p. 1086-107.

106. Cameron, E. and L. Pauling, *Supplemental ascorbate in the supportive treatment of cancer: reevaluation of prolongation of survival times in terminal human cancer*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1978. **75**(9): p. 4538-42.
107. Levi, F., et al., *Dietary intake of selected micronutrients and breast-cancer risk*. Int J Cancer, 2001. **91**(2): p. 260-3.
108. Howe, G.R., et al., *Dietary factors and risk of breast cancer: combined analysis of 12 case-control studies*. J Natl Cancer Inst, 1990. **82**(7): p. 561-9.
109. Rohan, T.E., et al., *Dietary fiber, vitamins A, C, and E, and risk of breast cancer: a cohort study*. Cancer Causes Control, 1993. **4**(1): p. 29-37.
110. Abul-Hajj, Y.J. and M. Kelliher, *Failure of ascorbic acid to inhibit growth of transplantable and dimethylbenzanthracene induced rat mammary tumors*. Cancer Lett, 1982. **17**(1): p. 67-73.
111. Sinha, D., et al., *Resveratrol for breast cancer prevention and therapy: Preclinical evidence and molecular mechanisms*. Semin Cancer Biol, 2016.
112. Ali, A.M., et al., *Alcohol consumption and survival after a breast cancer diagnosis: a literature-based meta-analysis and collaborative analysis of data for 29,239 cases*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2014. **23**(6): p. 934-45.
113. Giles, G.G., et al., *Dietary carbohydrate, fibre, glycaemic index, glycaemic load and the risk of postmenopausal breast cancer*. Int J Cancer, 2006. **118**(7): p. 1843-7.
114. Boggs, D.A., et al., *Fruit and vegetable intake in relation to risk of breast cancer in the Black Women's Health Study*. Am J Epidemiol, 2010. **172**(11): p. 1268-79.
115. Aune, D., et al., *Fruits, vegetables and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis of prospective studies*. Breast Cancer Res Treat, 2012. **134**(2): p. 479-93.
116. Xin, Y., et al., *Vegetable Oil Intake and Breast Cancer Risk: a Meta-analysis*. Asian Pac J Cancer Prev, 2015. **16**(12): p. 5125-35.
117. Patterson, R.E., et al., *Marine fatty acid intake is associated with breast cancer prognosis*. J Nutr, 2011. **141**(2): p. 201-6.
118. Wu, A.H., et al., *Dietary patterns and breast cancer risk in Asian American women*. Am J Clin Nutr, 2009. **89**(4): p. 1145-54.
119. Benetou, V., et al., *Conformity to traditional Mediterranean diet and cancer incidence: the Greek EPIC cohort*. Br J Cancer, 2008. **99**(1): p. 191-5.
120. Parkin, D.M., *3. Cancers attributable to consumption of alcohol in the UK in 2010*. Br J Cancer, 2011. **105 Suppl 2**: p. S14-8.
121. Hamajima, N., et al., *Alcohol, tobacco and breast cancer--collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease*. Br J Cancer, 2002. **87**(11): p. 1234-45.
122. Allen, N.E., et al., *Moderate alcohol intake and cancer incidence in women*. J Natl Cancer Inst, 2009. **101**(5): p. 296-305.
123. Shield, K.D., I. Soerjomataram, and J. Rehm, *Alcohol Use and Breast Cancer: A Critical Review*. Alcohol Clin Exp Res, 2016.
124. Albuquerque, R.C., V.T. Baltar, and D.M. Marchioni, *Breast cancer and dietary patterns: a systematic review*. Nutr Rev, 2014. **72**(1): p. 1-17.
125. Bach-Faig, A., et al., *Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates*. Public Health Nutr, 2011. **14**(12A): p. 2274-84.
126. Trichopoulou, A., et al., *Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population*. N Engl J Med, 2003. **348**(26): p. 2599-608.

127. Antonia Trichopoulou, C.B., Pagona Lagiou, and Dimitrios Trichopoulos, *Conformity to traditional Mediterranean diet and breast cancer risk in the Greek EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) cohort*. The American Journal of Clinical Nutrition, 2010. **92**(620).
128. Schwingshackl, L. and G. Hoffmann, *Does a Mediterranean-Type Diet Reduce Cancer Risk?* Curr Nutr Rep, 2016. **5**: p. 9-17.
129. Wise, J., *Reduced breast cancer risk seen with Mediterranean diet and added olive oil*. BMJ, 2015. **351**: p. h4911.
130. Toledo, E., et al., *Mediterranean Diet and Invasive Breast Cancer Risk Among Women at High Cardiovascular Risk in the PREDIMED Trial: A Randomized Clinical Trial*. JAMA Intern Med, 2015. **175**(11): p. 1752-60.
131. Kakkoura, M.G., et al., *MnSOD and CAT polymorphisms modulate the effect of the Mediterranean diet on breast cancer risk among Greek-Cypriot women*. Eur J Nutr, 2015.
132. Potentas, E., A.M. Witkowska, and M.E. Zujko, *Mediterranean diet for breast cancer prevention and treatment in postmenopausal women*. Prz Menopauzalny, 2015. **14**(4): p. 247-53.
133. Twombly, R., *What's in a name: who is a cancer survivor?* J Natl Cancer Inst, 2004. **96**(19): p. 1414-5.
134. Siegel, R., D. Naishadham, and A. Jemal, *Cancer statistics, 2013*. CA Cancer J Clin, 2013. **63**(1): p. 11-30.
135. Soerjomataram, I., et al., *Risks of second primary breast and urogenital cancer following female breast cancer in the south of The Netherlands, 1972-2001*. Eur J Cancer, 2005. **41**(15): p. 2331-7.
136. Rubino, C., et al., *Relation of risk of contralateral breast cancer to the interval since the first primary tumour*. Br J Cancer, 2010. **102**(1): p. 213-9.
137. Sheppard, V.B., et al., *The feasibility and acceptability of a diet and exercise trial in overweight and obese black breast cancer survivors: The Stepping STONE study*. Contemp Clin Trials, 2016. **46**: p. 106-13.
138. Druesne-Pecollo, N., et al., *Excess body weight and second primary cancer risk after breast cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective studies*. Breast Cancer Res Treat, 2012. **135**(3): p. 647-54.
139. Rock, C.L., et al., *Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors*. CA Cancer J Clin, 2012. **62**(4): p. 243-74.
140. Kroenke, C.H., et al., *Weight, weight gain, and survival after breast cancer diagnosis*. J Clin Oncol, 2005. **23**(7): p. 1370-8.
141. Pierce, J.P., et al., *A randomized trial of the effect of a plant-based dietary pattern on additional breast cancer events and survival: the Women's Healthy Eating and Living (WHEL) Study*. Control Clin Trials, 2002. **23**(6): p. 728-56.
142. Blackburn, G.L. and K.A. Wang, *Dietary fat reduction and breast cancer outcome: results from the Women's Intervention Nutrition Study (WINS)*. Am J Clin Nutr, 2007. **86**(3): p. s878-81.
143. Villarini, A., et al., *Lifestyle and breast cancer recurrences: the DIANA-5 trial*. Tumori, 2012. **98**(1): p. 1-18.
144. Harris, H.R., N. Orsini, and A. Wolk, *Vitamin C and survival among women with breast cancer: a meta-analysis*. Eur J Cancer, 2014. **50**(7): p. 1223-31.
145. Nourazarian, A.R., P. Kangari, and A. Salmaninejad, *Roles of oxidative stress in the development and progression of breast cancer*. Asian Pac J Cancer Prev, 2014. **15**(12): p. 4745-51.

146. Hecht, F., et al., *The role of oxidative stress on breast cancer development and therapy*. Tumour Biol, 2016. **37**(4): p. 4281-91.
147. Dizdaroglu, M., *Oxidatively induced DNA damage: mechanisms, repair and disease*. Cancer Lett, 2012. **327**(1-2): p. 26-47.
148. Ernster, L. and G. Dallner, *Biochemical, physiological and medical aspects of ubiquinone function*. Biochim Biophys Acta, 1995. **1271**(1): p. 195-204.
149. Cooney, R.V., et al., *Low plasma coenzyme Q(10) levels and breast cancer risk in Chinese women*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2011. **20**(6): p. 1124-30.
150. Ball, K., D. Crawford, and G. Mishra, *Socio-economic inequalities in women's fruit and vegetable intakes: a multilevel study of individual, social and environmental mediators*. Public Health Nutr, 2006. **9**(5): p. 623-30.
151. Willett, W.C., et al., *Reproducibility and validity of a semiquantitative food frequency questionnaire*. Am J Epidemiol, 1985. **122**(1): p. 51-65.
152. Bassett, D.R., Jr., *International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity*. Med Sci Sports Exerc, 2003. **35**(8): p. 1396.
153. Papathanasiou, G., et al., *Reliability measures of the short International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) in Greek young adults*. Hellenic J Cardiol, 2009. **50**(4): p. 283-94.
154. Mourouti, N., et al., *Aims, design and methods of a case-control study for the assessment of the role of dietary habits, eating behaviors and environmental factors, on the development of breast cancer*. Maturitas, 2013. **74**(1): p. 31-6.
155. NHLBI, N.H.L.I. *Target Levels for Weight Loss*. [cited 2016; Available from: http://www.nhlbi.nih.gov/health-pro/guidelines/current/obesity-guidelines/e_textbook/txgd/4311.htm].
156. Villasenor, A., et al., *Prevalence and prognostic effect of sarcopenia in breast cancer survivors: the HEAL Study*. J Cancer Surviv, 2012. **6**(4): p. 398-406.
157. Willett, W.C., et al., *Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating*. Am J Clin Nutr, 1995. **61**(6 Suppl): p. 1402S-1406S.
158. Kushi, L.H., et al., *American Cancer Society Guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity*. CA Cancer J Clin, 2012. **62**(1): p. 30-67.
159. Salas-Salvado, J., et al., *Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial*. Diabetes Care, 2011. **34**(1): p. 14-9.
160. Demark-Wahnefried, W., et al., *The role of obesity in cancer survival and recurrence*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2012. **21**(8): p. 1244-59.
161. Vera-Ramirez, L., et al., *Free radicals in breast carcinogenesis, breast cancer progression and cancer stem cells. Biological bases to develop oxidative-based therapies*. Crit Rev Oncol Hematol, 2011. **80**(3): p. 347-68.
162. Sangeetha, P., et al., *Increase in free radical generation and lipid peroxidation following chemotherapy in patients with cancer*. Free Radic Biol Med, 1990. **8**(1): p. 15-9.
163. Shah, F.D., et al., *Evaluation of plasma non-enzymatic antioxidants in breast cancer etiology*. Asian Pac J Cancer Prev, 2009. **10**(1): p. 91-6.