



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

**ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ
ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ**

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**« ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΜΕ
ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ »**

ΜΑΡΑΓΚΑΚΗ ANNA-MARIA

A.M: 20819

ΤΕΛΕΙΟΦΟΙΤΗ ΤΜΗΜΑΤΟΣ

ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Αθήνα 2016

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

ΣΚΟΥΡΟΛΙΑΚΟΥ ΜΑΡΙΑ (επιβλέπουσα καθηγήτρια)

ΤΕΝΤΑ ΡΩΞΑΝΗ

ΠΟΛΥΧΡΟΝΟΠΟΥΛΟΣ ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ

Περιεχόμενα

Ευχαριστίες	4
1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ	9
1.1 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΥΓΙΟΥΣ ΜΑΣΤΟΥ	12
1.2 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΡΚΙΝΟΥ	17
1.2.1 Νεοπλασίες	17
1.2.2 Παράγοντες καρκινογένεσης	18
1.2.3 Γενετικές μεταβολές στις νεοπλασίες	19
1.2.4 Γονίδια και νεοπλασίες	20
1.2.5 Ορμόνες, αυξητικοί παράγοντες και παράγοντες αναστολής της αύξησης	22
1.2.6 Κυτταρικές μεταβολές στη νεοπλασία	23
1.2.7 Επιθηλιακοί όγκοι	24
1.3 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΜΑΣΤΟΥ	25
1.3.1 Παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά Καρκίνου Μαστού	27
1.3.2 Ταξινόμηση του Καρκίνου του Μαστού	30
1.4 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΜΑΣΤΟΥ	37
1.5 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ	46
1.5.1 Στον κόσμο	47
1.5.2 Στην Ευρώπη	55
1.5.3 Στην Ελλάδα	56
1.6 ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΜΑΣΤΟΥ	60
1.7 ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΜΑΣΤΟΥ	97
1.8 ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΜΑΣΤΟΥ	98
1.9 BREAST CANCER SURVIVORS	109
1.9.1 Στατιστική ανάλυση	109
1.9.2 Ερευνητικά δεδομένα για Breast Cancer Survivors	113
2 ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	119
3 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	120
3.1 ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	120
3.2 ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ	124
3.2.1 Ανθρωπομετρία	124
3.2.2 Συμπλήρωση Ερωτηματολογίων	125
3.2.3 Διατροφική Παρέμβαση	126
3.3 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	130

4	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	131
5	ΣΥΖΗΤΗΣΗ:	143
5.1	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΜΕΛΕΤΗΣ:	143
5.2	ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΚΑΙ ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ:.....	144
5.3	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΓΙΑ ΤΗ ΔΗΜΟΣΙΑ ΥΓΕΙΑ:	145
6	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ:	147

Ευχαριστίες

Καθώς ολοκληρώνω την παρούσα πτυχιακή εργασία, αισθάνομαι την βαθύτατη ανάγκη να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα καθηγήτριά μου και *επίκουρη καθηγήτρια εντερικής και παρεντερικής διατροφής-φαρμακολογίας- τοξικολογίας* του Χαροκοπέιου Πανεπιστημίου, κ. Μαρία Σκουρολιάκου, για την εμπιστοσύνη που έδειξε στο πρόσωπο μου ως συνεργάτη της ερευνητικής της ομάδας, καθώς και για την συνεχή καθοδήγηση και την παροχή συμβουλών κατά τη διάρκεια της πραγματοποίησης αυτής της εργασίας. Περισσότερο από όλα θα ήθελα να την ευχαριστήσω διότι στάθηκε πηγή έμπνευσης και ακαδημαϊκό πρότυπο για μένα, κατά τη διάρκεια όλων των σπουδών μου, αποτελώντας το σημείο αναφοράς μου, ως νέας επιστήμονα.

Επίσης, επιθυμώ να ευχαριστήσω όλους όσους με διευκόλυναν σε αυτήν την προσπάθεια και ιδιαιτέρως τις κλινικές διαιτολόγους Χριστίνα Κωστάρα και Νίκολι Θανοπούλου για την πολύτιμη βοήθεια που μου προσέφεραν. Δίπλα τους εμπλούτισα της γνώσεις μου στην κλινική διαιτολογία και βελτίωσα ακόμα περισσότερο την πρακτική μου εξάσκηση. Θέλω να τις ευχαριστήσω τόσο για την καθοδήγηση όσο και για την υπομονή που έδειξαν σε όλη τη διάρκεια της εργασίας. Επιπλέον θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Ιατρό και διευθυντή της κλινικής Μαστού του νοσοκομείου Ρέα κ. Γρηγόριο Ξεπαπαδάκη καθώς επίσης και τον επιβλέποντα Ιατρό κ. Δημήτριο Γροσομανίδη, οι οποίοι παρά τις ανειλημμένες υποχρεώσεις τους ως ιατροί της κλινική Μαστού στο πλευρό των ασθενών με Καρκίνο Μαστού, δεν δίστασαν να με καθοδηγήσουν και να με υποστηρίξουν στην εκπόνηση της συγκεκριμένης εργασίας. Επιπλέον θα ήθελα να ευχαριστήσω και όλο το υπόλοιπο ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό της κλινική Ρέα που βοήθησαν τα μέγιστα στη συγκέντρωση του δείγματος των γυναικών της μελέτης.

Τέλος, θα ήθελα να αφιερώσω την παρούσα πτυχιακή διατριβή στον άντρα μου Γιώργο για τη συνεχή στήριξη, δύναμη και αγάπη που μου πρόσφερε όλα αυτά τα χρόνια, βοηθώντας με να συνεχίζω και να εξελίσσομαι ως άνθρωπος και ως νέος επιστήμονας.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Ο Καρκίνος του Μαστού (ΚΜ) είναι ο πιο συχνά εμφανιζόμενος καρκίνος σε γυναίκες παγκοσμίως καθώς επίσης και στην Ελλάδα. Το γεγονός αυτό συχνά αποδίδεται στις διατροφικές συνήθειες των γυναικών σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες κινδύνου. Ωστόσο, η έγκαιρη διάγνωση που υποστηρίζεται από την εξέλιξη των διαγνωστικών εργαλείων, η βελτιστοποίηση των αντικαρκινικών θεραπειών αλλά και η πρόληψη έχουν οδηγήσει σε αύξηση του αριθμού των επιζήσαντων από Καρκίνο Μαστού. Παράλληλα, οι επιζήσαντες από ΚΜ διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο επανεμφάνισης της νόσου καθώς επίσης και νοσηρότητας και θνησιμότητας από κάθε αιτία. Στην ήδη υπάρχουσα βιβλιογραφία, το αυξημένο σωματικό βάρος και ειδικότερα το σωματικό λίπος καθώς επίσης και το δυτικό πρότυπο διατροφής σχετίζονται θετικά όχι μόνο με τον κίνδυνο εμφάνισης ΚΜ αλλά και με την κακή πρόγνωση του ΚΜ σε επιζήσαντες. Επιδημιολογικές και κλινικές μελέτες έχουν δείξει την θετική επίδραση της Μεσογειακής Διατροφής (ΜΔ) στη μείωση της υποτροπής της νόσου, την αύξηση του αριθμού των επιζήσαντων αλλά και την αύξηση του χρόνου επιβίωσης των επιζήσαντων από ΚΜ. Ωστόσο υπάρχει ανάγκη για περαιτέρω διερεύνηση της ευεργετικής δράσης της Μεσογειακής Διατροφής στους επιζήσαντες από Καρκίνο Μαστού.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσης εργασίας είναι η ανάδειξη του ρόλου της ΜΔ σε συνδυασμό με την αύξηση των επιπέδων σωματικής δραστηριότητας στη βελτίωση της σύστασης του σώματος και του διαιτητικού και βιοχημικού προφίλ σε ασθενείς-επιζήσαντες από ΚΜ.

Μεθοδολογία: Πραγματοποιήθηκε τυχαιοποιημένη διπλά τυφλή κλινική δοκιμή με 75 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που έπασχαν από ΚΜ ύστερα από επιβεβαιωμένη διάγνωση. Οι γυναίκες χωρίστηκαν τυχαία σε 2 ομάδες. Η μία ομάδα, που αποτελούσε την ομάδα παρέμβασης έλαβε 15ήμερη εξατομικευμένη διατροφική παρέμβαση βασισμένη στη ΜΔ ενώ, η άλλη ομάδα, που αποτελούσε την ομάδα ελέγχου έλαβε γενικές διατροφικές οδηγίες για πρόληψη ΚΜ βασισμένες στις συστάσεις της Αμερικανικής Αντικαρκινικής Εταιρείας μέσω μηνιαίας επικοινωνίας. Η μελέτη είχε διάρκεια 6 μήνες. Στην αρχή, στο 3μηνο και στο τέλος (6μηνο) της μελέτης μετρήθηκαν και για τις 2 ομάδες η διατροφική πρόσληψη με ημερολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων εξειδικευμένο για ΚΜ και το MD Score με αναλύσεις 24ωρου. Στις ίδιες χρονικές περιόδους μετρήθηκαν επίσης το σωματικό βάρος (ΣΜ), ο Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ), η σύσταση του σώματος σε λίπος και η περιφέρεια μέσης (WC) ενώ πραγματοποιήθηκε επίσης και βιοχημικός έλεγχος.

Αποτελέσματα: Το σωματικό βάρος, η λιπώδης μάζα σώματος (BFM), η ποσοστιαία λιπώδης μάζα σώματος (PBFM), η WC, ο 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 ($p < 0.0001$) . Η ομάδα ελέγχου αύξησε το βάρος ($p=0.037$), το ΔΜΣ ($p=0.038$), τη ολική χοληστερόλη (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 ($p=0.015$), ενώ 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 διαιτητικής vit C ($p < 0.0001$) 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 γυναίκες-επιζήσαντες από ΚΜ οδήγησε σε μείωση του σωματικού βάρους, του σωματικού λίπους μέσω εξατομικευμένης 6μηνης διαιτητικής παρέμβασης βασισμένης στη ΜΔ και αύξησης της σωματικής δραστηριότητας, ενώ παράλληλα βελτίωσε το γλυκαιμικό και διαιτητικό προφίλ σε μετα-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες που έπασχαν από ΚΜ.

ABSTRACT

Introduction: The Breast Cancer (BC) is the most common cancer in women worldwide and also in Greece. This is often attributed to the dietary habits of women in combination with other risk factors. However, early diagnosis is supported by the development of diagnostic tools, improvement of cancer therapy techniques and prevention have led to an increasing number of Breast Cancer Survivors. Meanwhile, BC survivors are at increased risk of disease recurrence as well as morbidity and mortality by all causes. In the existing literature, obesity, and especially increased body fat mass as well as the western dietary pattern are positively associated not only with risk of developing BC but also poor prognosis of BC survivors. Epidemiological and clinical studies have shown the positive effect of Mediterranean diet (MD) to reduce disease recurrence, increase the number of survivors and survival time of BC survivors. However, there is a need for further investigation of the beneficial effect of Mediterranean diet for Breast Cancer survivors.

Purpose: The purpose of this paper is to highlight the role of nutrition intervention based on Mediterranean diet in combination with increased levels of physical activity in improving body composition and dietary and biochemical profile in BC survivors.

Methodology: We conducted a randomized double blind clinical trial with 75 postmenopausal women suffering from bc after confirmed diagnosis. The women were randomly divided into 2 groups. One group, which was the intervention group, received 15day individualized nutritional intervention based on MD while the other group, which was the control group, received general dietary guidelines for preventing BC based on the recommendations of the American Cancer Society through monthly communication. The study lasted for 6 months. In the beginning, at 3 months and at the end (6 months) of the study and we measured for the two groups the dietary intake by food frequency questionnaires specified for MD and MD Score by 24-hour analysis. In the same periods we also measured body weight (BW), Body Mass Index (BMI), body composition in fat and waist circumference (WC) and also biochemical tests.

Results: Body weight, body fat mass (BFM), the percent fat body mass (PBFM), the WC, BMI, ($p < 0.0001$) fasting glucose ($p = 0.011$) decreased significantly for the intervention group, which increased the MD Score at 2.69 ($p = 0.018$) and dietary intake in vit C ($p < 0.0001$). The control group increased body weight ($p = 0.037$), BMI ($p = 0.038$), total cholesterol (serum TC) ($p = 0.004$) and dietary intake in SFA ($p = 0.012$), MUFA ($p = 0.024$), PUFA ($p = 0.022$), vit A ($p = 0.001$), vit E ($p = 0.015$), and reduced physical activity levels ($p = 0.004$). At the end of the study, two groups differed in the MD Score ($p < 0.0001$), the levels of dietary vit C ($p < 0.0001$) and fasting glucose ($p = 0.003$), and even when performed analysis of variance, the intervention group shows an improved profile.

Conclusions: This randomized clinical trial in women-survivors of BC led to a decrease in body weight, body fat through personalized 6-month dietary intervention based MD and also to an increase of physical activity levels, while improving glycemic and dietary profiles in postmenopausal women who suffer from Breast Cancer.

Key words: Breast Cancer Survivors, Mediterranean diet, Body weight, body fat mass

Πίνακας Συντμήσεων:

ΜΔ,MD	Μεσογειακή Διατροφή
KM,BC	Καρκίνος 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	Μονοακόρεστα Λιπαρά οξέα
PUFA	Πολυακόρεστα Λιπαρά οξέα

1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σύμφωνα με τις βασικές αρχές φυσιολογίας του ανθρώπου, τα κύτταρα σε κάθε όργανο του σώματος επιτελούν συγκεκριμένες λειτουργίες. Υπόκεινται σε κυτταρική διαίρεση και με αυτόν τον τρόπο τα γηραιά και κατεστραμμένα κύτταρα υφίστανται απόπτωση ενώ παράλληλα δημιουργούνται νέα κύτταρα μέσω της κυτταρικής διαίρεσης. Ο καρκίνος αναπτύσσεται όταν τα κύτταρα διαιρούνται ανεξέλεγκτα δημιουργώντας συνεχώς νέα κύτταρα παρεμβαίνοντας στις λειτουργίες των υγιών κυττάρων.[1]

Ο καρκίνος του μαστού δημιουργείται όταν τα κύτταρα του υγιούς ιστού του μαστού, κυρίως στα λοβία και στους πόρους (γαλακτωφόρους αγωγούς) του φυσιολογικού μαζικού αδένα (εικόνα 1) αναπτύσσονται ανεξέλεγκτα έτσι ώστε να δημιουργηθεί μία μάζα, η οποία είναι ανιχνεύσιμη με την αφή ή με ακτινολογική μέθοδο που χρησιμοποιεί μικρές δόσεις ακτίνων Χ (μαστογραφία και ψηφιακή μαστογραφία). Αυτή η μάζα των καρκινικών κυττάρων, που καλείται όγκος ή νεόπλασμα χαρακτηρίζεται διηθητικός κακοήθης όγκος όταν μπορεί να διεισδύσει σε γειτονικούς ιστούς ή να εξαπλωθεί σε άλλα όργανα του σώματος (μετάσταση) προσβάλλοντας αρχικά τους λεμφαδένες.[2]

Ορισμένοι καρκίνοι του μαστού ανιχνεύονται όταν είναι ακόμη περιορισμένοι στους πόρους ή στα λόβια του μαστού. Οι συνηθέστεροι τύποι είναι το πορογενές καρκίνωμα *in situ*(μη διηθητικό) (DCIS) και το λοβιακό καρκίνωμα *in situ* (LCIS). Οι περισσότεροι καρκίνοι του μαστού ανιχνεύονται όταν είναι διηθητικοί. Αυτό σημαίνει ότι ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί έξω από τους πόρους ή τα λόβια του μαστού σε περιβάλλοντα ιστό.[3]

Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί μια πολύπλοκη νόσο στο πέρασμα των δεκαετιών και καταλαμβάνει την πρώτη θέση στην εμφάνιση καρκίνου στις γυναίκες στις ανεπτυγμένες χώρες, όντας η δεύτερη αιτία θανάτου από καρκίνο [4]. Η πολυπλοκότητα αυτή οφείλεται κυρίως στους πολλούς σχετιζόμενους με τη νόσο παράγοντες κινδύνου, μεταξύ των οποίων και η διατροφή [5], που αν και έχουν μελετηθεί επαρκώς, εντούτοις πολλοί από αυτούς είναι μη τροποποιήσιμοι και καθιστούν την θεραπεία δύσκολη[6]. Για αυτόν τον λόγο, ο καρκίνος του μαστού έχει μελετηθεί περισσότερο από οποιαδήποτε άλλη μορφή κακοήθειας [7]. Απόρροια αυτής της διεξοδικής μελέτης είναι η γενικά καλή πρόγνωση του, με τους ασθενείς που επιβιώνουν δεχόμενοι θεραπεία (μαστεκτομή-χημειοθεραπεία-ακτινοθεραπεία), να αυξάνουν αριθμητικά στην σύγχρονη κλινική πράξη καθώς όταν ο καρκίνος διαγιγνώσκεται στα αρχικά στάδια, οι ασθενείς ζουν περισσότερο, χρειάζονται λιγότερο εξαντλητική θεραπεία και γενικότερα ανταπεξέρχονται καλύτερα σε σύγκριση με ασθενείς σε πιο προχωρημένο στάδιο[8].



Εικόνα 1: Σχηματική απεικόνιση της φυσιολογικής ανατομίας του γυναικείου μαστού. Με κόκκινα τετράγωνα οι περιοχές όπου εμφανίζεται συνήθως κακοήθης διηθητικός όγκος.

Εικόνα 2: Μαστογραφία γυναικείου μαστού. Αριστερά ο φυσιολογικός μαστός και δεξιά μαστός με διηθητικό κακοήγη όγκο.

1.1 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΥΓΙΟΥΣ ΜΑΣΤΟΥ

Οι μαστοί καταλαμβάνουν την πρόσθια επιφάνεια του θώρακα, εκατέρωθεν από τη 2η ως την 6η πλευρά και από την πρόσθια μασχαλιαία γραμμή μέχρι το πλάγιο χείλος του στέρνου. Ο μαστός αποτελείται από αδενικό, λιπώδη ιστό και δέρμα. Οι εμβρυϊκές καταβολές των μαστών, οι μαστικές ή μαζικές ακρολοφίες, εμφανίζονται ήδη από την 4η εβδομάδα της κύησης. Κατά την παιδική ηλικία οι μαστοί παραμένουν σε κατάσταση ηρεμίας μέχρι την αρχή της ήβης, οπότε και λαμβάνει χώρα η πρώτη ανάπτυξη του μαστού, η θηλάρχη. Η ανάπτυξη του μαστού κατά την εφηβεία διακρίνεται στα πέντε στάδια κατά Tanner τα οποία διακρίνονται παρακάτω στον πίνακα¹ [9].

ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Ο μαστός αποτελεί περίπου ημισφαιρική, λιπώδη πτυχή του δέρματος, που περιέχει το μαστικό (ή μαζικό) αδένα. Μετά την ολοκλήρωση της ανάπτυξής του, ο κάθε μαστός καταλαμβάνει την πρόσθια επιφάνεια του θώρακα, από τη 2η ως την 6η πλευρά. Προς τα έξω εκτείνεται μέχρι την πρόσθια μασχαλιαία γραμμή, ενώ προς τα έσω μέχρι το πλάγιο χείλος του στέρνου. Στην άτοκο, ο μαστός έχει σχήμα κώνου, που προβάλλει προς τα εμπρός, ενώ το σχήμα του μεταβάλλεται με την ηλικία, την εγκυμοσύνη και τη γαλουχία, με αποτέλεσμα το άνω μέρος να επιπεδωθεί, ενώ το κάτω μέρος να κυρτωθεί από το βάρος του, σχηματίζοντας την υπομάστια πτυχή. Για καλύτερη τοπογραφική περιγραφή των ευρημάτων από τη φυσική εξέταση συνηθίζεται να χωρίζεται ο μαστός σε τέσσερα τεταρτημόρια: το άνω-έξω, το κάτω-έξω, το άνω-έσω και το κάτω-έσω. Το άνω-έξω τεταρτημόριο είναι παχύτερο από τα υπόλοιπα, διότι περιέχει μεγαλύτερη μάζα μαστικού αδένα, καθώς και μία προεκβολή προς τη μασχάλη, που αναφέρεται και ως ουρά του Spence. Για την περιγραφή του μαστού διακρίνουμε δύο επιφάνειες, την πρόσθια και την οπίσθια, καθώς και την περιφέρεια. [10]

α) Η πρόσθια επιφάνεια του μαστού καλύπτεται από λεπτό και λείο δέρμα, στο μέσο περίπου του οποίου βρίσκονται η θηλή και η θηλέα άλω. Η θηλή αποτελεί κυλινδρoειδές ή κωνοειδές έπαρμα του δέρματος και στην κορυφή της παρουσιάζει 15-20 στόμια στα οποία εκβάλλουν οι γαλακτοφόροι πόροι. Η θέση της θηλής σε σχέση με το πρόσθιο θωρακικό τοίχωμα δεν είναι σταθερή, αλλά εξαρτάται από το μέγεθος και το βαθμό χαλάρωσης του μαστού. Συνήθως πάντως βρίσκεται στο ύψος του τέταρτου μεσοπλευρίου διαστήματος. Η θηλέα άλω είναι μία υποστρόγγυλη και ελαφρά επηρμένη περιοχή γύρω από τη θηλή με

συνήθη διάμετρο 1,5-6 εκ. Στην επιφάνειά της εμφανίζει 10-15 μικρά επάρματα, κάτω από τα οποία βρίσκονται οι αδένες του Montgomery, που θεωρούνται τροποποιημένοι σμηγματογόνοι αδένες. Τόσο η θηλή όσο και η θηλαία άλως έχουν καστανέρυθρο χρώμα, που οφείλεται στην παρουσία άφθονης μελανίνης. [11]

β) Η οπίσθια επιφάνεια του μαστού είναι ελαφρά υπόκοιλη, επικάθεται στην περιτονία του μείζονος θωρακικού μυός και σε μεγάλους μαστούς εκτείνεται μέχρι τον πρόσθιο οδοντωτό ή τον έξω λοξό κοιλιακό μυ. [2]

γ) Η περιφέρεια του μαστού μεταβαίνει βαθμιαία στο γύρω δέρμα.[2]

Από άποψη κατασκευής ο μαστός αποτελείται από το δέρμα, το περιμαστικό λίπος και το μαστικό αδένα:

α) Το δέρμα του μαστού είναι σχετικά λεπτό, έχει σμηγματογόνους και ιδρωτοποιούς αδένες και συνδέεται στενά με το περιμαστικό λίπος. Ιδιαίτερα στη θηλή και στη θηλέα άλω, στο χόριο του δέρματος υπάρχουν λείες μυϊκές ίνες, που προκαλούν σκλήρυνση (στύση) των μορφωμάτων αυτών κατά την προστριβή ή το θηλασμό.

β) Το περιμαστικό λίπος αποτελεί συνέχεια του υποδορίου λίπους και σε αυτό διακρίνουμε μία πρόσθια στιβάδα, από όπου περνούν οι κρεμαστήρες σύνδεσμοι του Cooper και μία οπίσθια στιβάδα. Οι σύνδεσμοι του Cooper σε περίπτωση διήθησης από καρκίνο χάνουν την ελαστικότητά τους με συνέπεια τη βράχυνσή τους και την εισολκή του υπερκείμενου δέρματος.

γ) Ο μαστικός ή μαζικός αδένας έχει σχήμα δισκοειδές και σε διατομή είναι λευκωπός, υπόσκληρος και ελαστικός, σε αντίθεση με το περιμαστικό λίπος που είναι υποκίτρινο και μαλακό. Η πρόσθια επιφάνειά του είναι υπόκυρτη και ανώμαλη και παρουσιάζει εντυπώματα που χωρίζονται μεταξύ τους με ακρολοφίες. Ανάμεσα στις ακρολοφίες και στο χόριο του δέρματος εκτείνονται οι σύνδεσμοι του Cooper, που διαιρούν τον αδένα σε 15-20 λοβούς. Οι λοβοί έχουν σχήμα πυραμοειδές, με την κορυφή προς τη θηλή, όπου και καταλήγει ο αντίστοιχος γαλακτοφόρος πόρος. Οι γαλακτοφόροι πόροι συγκλίνουν προς τη θηλή και εκβάλλουν είτε μεμονωμένα είτε μαζί με άλλους στην κορυφή της θηλής. Πριν από την εκβολή του στη θηλή, κάθε γαλακτοφόρος πόρος εμφανίζει μία διευρυμένη μοίρα, το γαλακτοφόρο κόλπο, όπου είναι δυνατή η συλλογή γάλακτος. Το εκκριτικό τμήμα του μαστικού αδένα αποτελείται από τις αδενοκυψέλες ή τελικές μονάδες των λοβίων και των πόρων (Terminal Ductal-Lobular Units – TDLUs), που συνενώνονται σχηματίζοντας τους

αρχικούς μικρούς κλάδους των γαλακτοφόρων πόρων.[12] Η οπίσθια επιφάνεια του μαστικού αδένα χωρίζεται από την περιτονία του μείζονος θωρακικού μυός με λίγο ινολιπώδη ιστό. Οι μύες στην περιοχή του μαστού που έχουν σημασία για τις χειρουργικές επεμβάσεις σε περιπτώσεις καρκίνου του μαστού, συμπεριλαμβανομένης και της πλαστικής αποκατάστασης, είναι ο μείζων θωρακικός, ο ελάσσων θωρακικός, ο πρόσθιος οδοντωτός, ο πλατύς ραχιαίος, ο κορακοβραχιόνιος, ο υποπλάτιος, ο έξω λοξός κοιλιακός. Αντίστοιχα, οι περιτονίες που αφορούν την εγχειρητική του μαστού είναι η υποδόρια, η περιτονία του μείζονα θωρακικού μυός, η περιτονία του πρόσθιου οδοντωτού, η κορακοπλευρική και η περιτονία της μασχάλης. Οι αρτηρίες που αγγειώνουν το μαστό προέρχονται από την έσω μαστική, την πλάγια και άνω θωρακική, το θωρακικό κλάδο της ακρωμιοθωρακικής, τους διατιτραίνοντες κλάδους των μεσοπλεύριων αρτηριών και την υποπλάτιο αρτηρία. Το φλεβικό δίκτυο του μαστού είναι πλούσιο και διακρίνεται σε επιπολής και εν τω βάθει. Οι επιπολής φλεβικοί κλάδοι εκβάλλουν στην έσω μαστική φλέβα, ενώ οι εν τω βάθει ακολουθούν τρεις βασικές οδούς προς την έσω μαστική, τη μασχαλιαία και τις μεσοπλεύριες φλέβες. Το λεμφαγγειακό δίκτυο του μαστού είναι πλούσιο και αποχετεύει τη λέμφο προς δύο κατευθύνσεις, προς τους μασχαλιαίους και προς τους λεμφαδένες της έσω μαστικής αρτηρίας. Οι λεμφαδένες του μαστού διακρίνονται σε τρεις ομάδες, τους μασχαλιαίους, τους υπερκλείδιους και τους λεμφαδένες της έσω μαστικής αρτηρίας. Οι λεμφαδένες της μασχάλης με τη σειρά τους χωρίζονται σε τρία επίπεδα, που έχουν σημασία για το λεμφαδενικό καθαρισμό της περιοχής σε περίπτωση καρκίνου. Η νεύρωση του μαστού γίνεται από το 4^ο -6^ο μεσοπλεύριο νεύρο, το μεσοπλευροβραχιόνιο νεύρο, το θωρακοραχιαίο, το μακρύ θωρακικό ή νεύρο του Bell και από το αυτόνομο νευρικό σύστημα. Η θηλή εμφανίζει ιδιαίτερη νευροβρίθεια, όπου οι νευρικές ίνες τελειώνουν στα απτικά σωματίδια του Meissner.[9, 10]

ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Ήδη από την 4^η εβδομάδα της κύησης εμφανίζονται στην πρόσθια επιφάνεια του σώματος του εμβρύου οι εμβρυϊκές καταβολές των μαστών, που ονομάζονται μαστικές ή μαζικές ακρολοφίες. Πρόκειται για δύο συμμετρικές παχύνσεις του έξω βλαστικού δέρματος, μία εκατέρωθεν, οι οποίες εκτείνονται από την περιοχή της μασχάλης μέχρι τη βουβωνική χώρα. Κατά την 6η εβδομάδα της κύησης, οι μαστικές ακρολοφίες υποστρέφονται, με εξαίρεση την περιοχή του θώρακα, όπου η επιδερμίδα καταδύεται στο υποκείμενο μεσέγχυμα. Από την κατάδυση αυτή θα αναπτυχθεί αργότερα ο φυσιολογικός μαστός. Κατά τη 16^η εβδομάδα της κύησης εμφανίζονται οι πρώιμοι γαλακτοφόροι πόροι, οι οποίοι στη φάση αυτή είναι

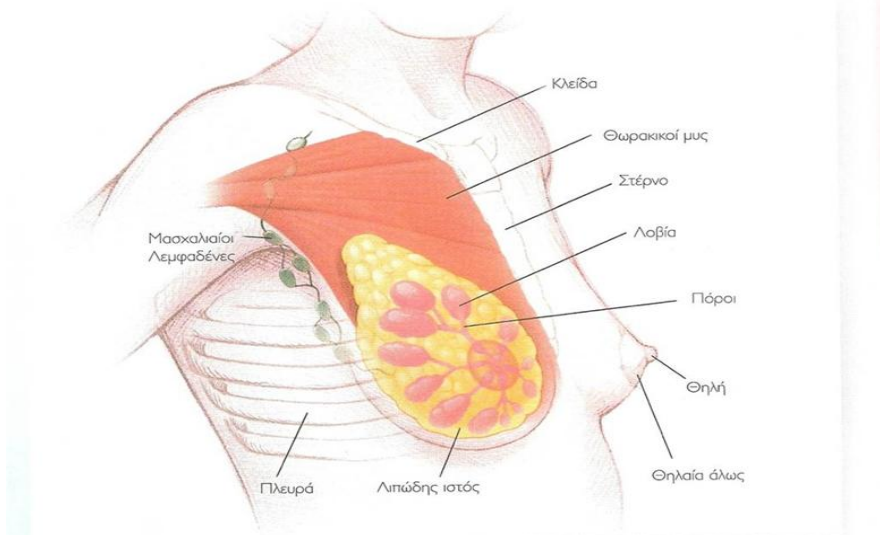
συμπαγείς, ενώ στο τρίτο τρίμηνο της κύησης υπόκεινται σωληναριακή μετατροπή. Η τελική διαφοροποίηση, με αύξηση του μαστικού αδένος πραγματοποιείται κατά τις τελευταίες οκτώ εβδομάδες της εγκυμοσύνης. Η θηλαία άλως και η θηλή αναπτύσσονται στο τέλος της ενδομήτριας ζωής. Το μαστικό ή μαζικό βοθρίο παρατηρείται ήδη από την 12^η εβδομάδα της κύησης, σε ένα σημείο της μαστικής ακρολοφίας, όπου η επιδερμίδα καταδύεται στο υποκείμενο μεσέγχυμα. Από αυτό σχηματίζεται αργότερα το σύμπλεγμα θηλής-θηλαίας άλω. Η θηλαία άλως διακρίνεται από την 20^η ως την 24^η εβδομάδα της εγκυμοσύνης, ενώ η θηλή εμφανίζεται αργότερα, κατά την περιγεννητική περίοδο. Αμέσως μετά τον τοκετό, οι μαστοί των θηλέων νεογνών δε διαφέρουν από αυτούς των αρρένων και σχεδόν πάντα υπάρχει εισολκή των θηλών. Κατά την παιδική ηλικία οι μαστοί παραμένουν σε κατάσταση ηρεμίας μέχρι την εφηβεία.[13-15]

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Η πρώτη ανάπτυξη του μαστού στη γυναίκα, η θηλάρχη, λαμβάνει χώρα στην αρχή της ήβης. Η ανάπτυξη του μαστού συνδέεται άμεσα με την έκκριση των οιστρογόνων, των γοναδοτροπινών και της αυξητικής ορμόνης. Η έναρξη της εφηβείας χαρακτηρίζεται από προοδευτικά αυξανόμενη έκκριση GnRH από τον υποθάλαμο, με αποτέλεσμα την ολοένα και αυξανόμενη έκκριση γοναδοτροπινών από την υπόφυση και φυλετικών ορμονών από την ωοθήκη[16-18]. Η θηλάρχη ακολουθείται από την αδρεναρχή ή ανάπτυξη των δευτερογενών χαρακτήρων του φύλου, την επιτάχυνση της αύξησης του αναστήματος και την εμμηναρχή, χωρίς ωστόσο η σειρά αυτή να είναι απόλυτη. Σήμερα θεωρούμε ότι η έναρξη της ήβης αρχίζει νωρίτερα από ό,τι πριν μερικές δεκαετίες. Η έναρξη της θηλαρχής, αρχίζει κατά μέσο όρο κατά το 8ο-9ο έτος της ηλικίας. Η πιθανότητα εμφάνισης θηλαρχής πριν από την ηλικία των οκτώ ετών υπολογιζόταν παλαιότερα στο 1%, ενώ σήμερα αναβιβάζεται στο 15%. Μετά τη θηλάρχη ακολουθεί σταδιακά η ανάπτυξη του αδενικού και στρωματικού στοιχείου του μαστικού αδένος, ενώ παράλληλα αναπτύσσεται και λιπώδης ιστός. Ο αδενικός ιστός θα αποτελέσει τελικά το 20% της συνολικής μάζας του μαστού. Η ανάπτυξη του μαστού διακρίνεται στα πέντε στάδια κατά Tanner, που χρησιμεύουν και για την περιγραφή τυχόν μη-φυσιολογικής ανάπτυξης του μαστού κατά την εφηβεία.[19, 20]

Ανατομία του Γυναικείου Μαστού

Ο υγιής μαστός αποτελείται από τη θηλή και τη θηλαία άλω, καθώς και από λοβία, πόρους, και λιπώδη ιστό.



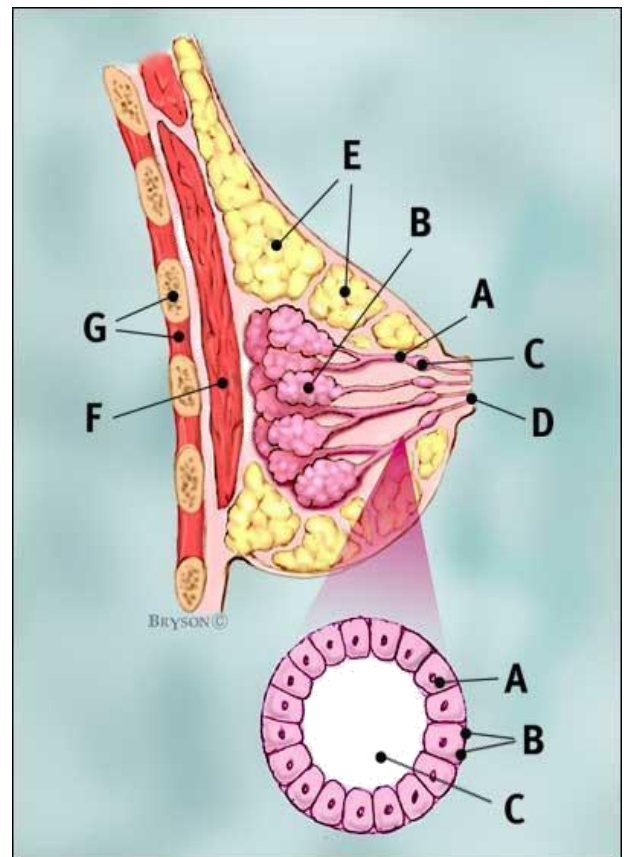
I. Γαλακτοφόροι πόροι

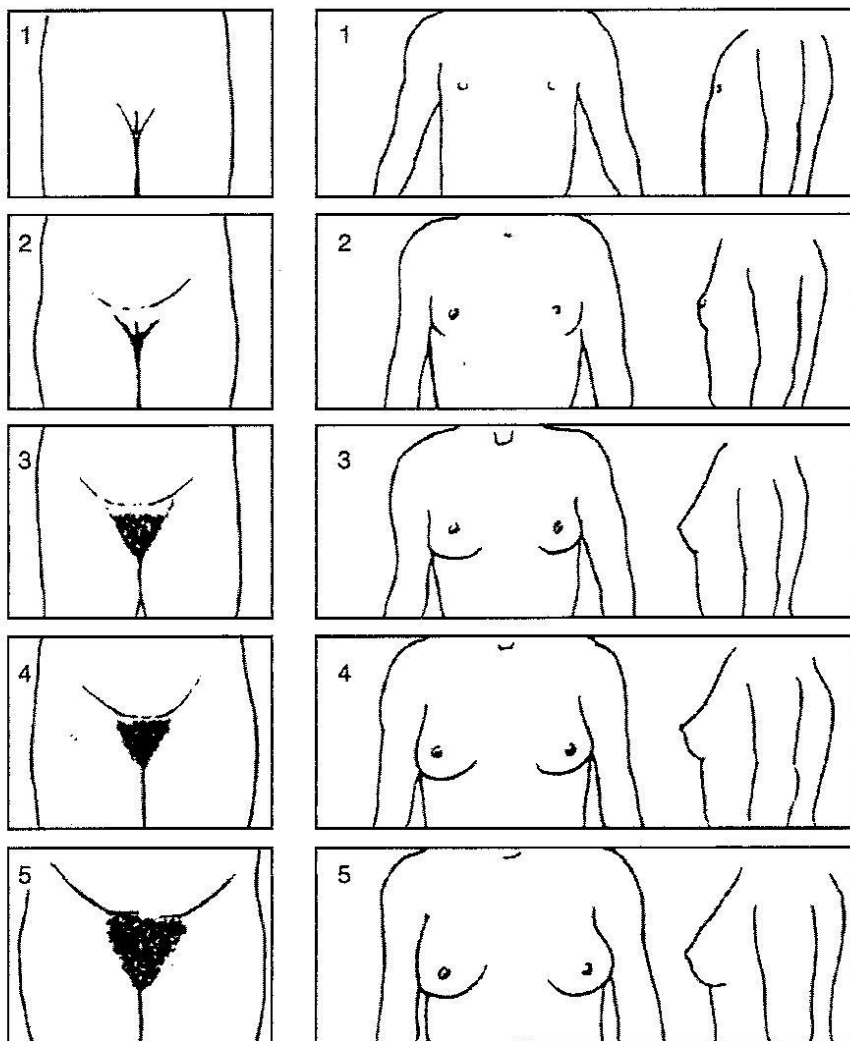
- A Λοβία
- B Διευρύνσεις των πόρων που αποθηκεύεται το γάλα
- C Θηλή
- D Λίπος
- E Μείζων θωρακικός μυς
- F Θωρακικό τοίχωμα

A: Φυσιολογικά κύτταρα των πόρων

B: Βασική μεμβράνη

Γ: Αυλός των γαλακτοφόρων πόρων





Στάδιο εφηβικής ανάπτυξης κοριτσιών. Α. Τρίχωση εφηβαίου. Β. Μαστοί.

Πίνακας 1 :ταξινόμηση εφηβικής εξέλιξης στα θήλαια (κατάταξη Tanner)

1.2 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

1.2.1 Νεοπλασίες

Η ανάπτυξη, ωρίμανση και ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων είναι φυσιολογικές διαδικασίες κατά την εμβρυογένεση, ανάπτυξη , αποκατάσταση και ανακατασκευή των ιστών μετά από τραυματισμό. Η διαταραχή της ρύθμισης των διαδικασιών αυτών μπορεί να προκαλέσει αδυναμία ελέγχου της ανάπτυξης, διαφοροποίησης και του αυτοπεριορισμού των κυττάρων στο χώρο. Οι νεοπλασίες αποτελούν ομάδα νόσων που χαρακτηρίζονται από μη φυσιολογική κυτταρική ανάπτυξη, ωρίμανση και

πολλαπλασιασμό (αυξημένος) και επιπλέον από ικανότητα των κυττάρων να μετακινούνται σε άλλους ιστούς και όργανα (διήθηση, μετάσταση).

Οι περισσότερες γενετικές μεταβολές που έχουν περιγραφεί στις νεοπλασίες μπορεί να προκληθούν από ποικιλία καρκινογόνων παραγόντων. Υπάρχουν ωστόσο ορισμένες που προκαλούνται χωρίς κάποιο αίτιο, αλλά από αυτόματη βλάβη του DNA και των φυσιολογικών διεργασιών αποκατάστασής της. Οι κυτταρικοί πληθυσμοί οι οποίοι έχουν φυσιολογικά υψηλό ρυθμό πολλαπλασιασμού, όπως τα αιμοποιητικά και τα επιθηλιακά κύτταρα- ή τα μεσεγχυματικά κύτταρα στα παιδιά- είναι ιδιαίτερα επιρρεπείς στις γενετικές μεταβολές που προκαλούνται κατά την κυτταρική διαίρεση[21].

1.2.2 Παράγοντες καρκινογένεσης

Το σύνολο των γενετικών μεταβολών, καθώς και η διαδικασία που οδηγεί στην κακοήγη εξαλλαγή παραμένουν σε μεγάλο βαθμό άγνωστα. Στο περιβάλλον έχουν αναγνωρισθεί πολλοί παράγοντες της καρκινογένεσης, φυσικοί και βιολογικοί. Σήμερα, υπάρχει η δυνατότητα κατανόησης του τρόπου με τον οποίο οι παράγοντες αυτοί αλληλεπιδρούν με ενδογενή στοιχεία του κυττάρου και οδηγούν στην κακοήγη εξαλλαγή. Η εντόπιση και γνώση του μηχανισμού δράσης των παραγόντων αυτών στοχεύει στην πρόληψη των νεοπλασματικών νόσων.[22]

Φυσικοί παράγοντες:

Ιονίζουσα
ακτινοβολία
Υπεριώδης
ακτινοβολία
Ξένα σώματα

<u>Χημικοί παράγοντες</u>	
<i>Παράγοντας</i>	<i>Εντόπιση</i>
Αλκοόλ	Κεφαλή και τράχηλος, οισοφάγος, ήπαρ, μαστός
Καπνός	Κεφαλή και τράχηλος, πνεύμονας, ανώτερο γαστρεντερικό
Κάδμιο	Νεφρός, Προστάτης
Χρώμιο	Πνεύμονας
Νικέλιο	Πνεύμονας

Αμίαντος	Πνεύμονας, Υπεζοκώτας
Αρσενικό	Πνεύμονας, Δέρμα
Χρωστικές ανιλίνης	Ουροδόχος κύστη
Διαιθυλστυλβεστρόλη	Μήτρα, κόλπος
Φαινυτοΐνη	Δικτυοενδοθηλιακό σύστημα
Βενζόλιο	Αιμοποιητικό Σύστημα
Αλκυλιωτικοί παράγοντες	Αιμοποιητικό Σύστημα
Αφλατοξίνες	Ήπαρ
Βινυλοχλωρίδιο	Ήπαρ, αιμοφόρα αγγεία, πνεύμονας

<u>Βιολογικοί παράγοντες</u>	
Schistosoma Haematobium	Καρκίνωμα ουροδόχου κύστεως
Ιός Λευχαιμίας T- λεμφοκυττάρων (HTLV/E HIV III)	Λευχαιμία/ Λέμφωμα
Ιός Epstein Barr	Λέμφωμα Burkitt (Αφρική) Καρκίνος ρινοφάρυγγα (Κίνα)
Ιός θηλωμάτων	Καρκίνος τραχήλου της μήτρας
Ιός ηπατίτιδας B	Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα

(McPhee Stephen, Παθολογική Φυσιολογία, Μουτσόπουλος Χαράλαμπος, Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, 2006)

1.2.3 Γενετικές μεταβολές στις νεοπλασίες

Στις νεοπλασίες οι γενετικές μεταβολές μπορούν να συμβούν τυχαία, λόγω της εγγενούς γενετικής αστάθειας των κακοήθων κυττάρων. Ωστόσο, ορισμένες μεταβολές φαίνεται να παράγουν ή τουλάχιστον να συμμετέχουν στον κακοήθη φαινότυπο. Αυτές αφορούν συνήθως τις αλληλουχίες των ζευγών των βάσεων του δεοξυριβονουκλεϊκού οξέος (DNA) που κωδικοποιούν ένα γονίδιο, μπορούν δε αδρά να ταξινομηθούν σε δύο κατηγορίες. Τα γονίδια στα οποία τυχόν μεταβολές έχουν σαν αποτέλεσμα την απόκτηση νέων λειτουργιών, ονομάζονται **ογκογονίδια** ενώ τα γονίδια στα οποία οι εξαλείψεις ή άλλες μεταλλάξεις οδηγούν σε απώλεια των λειτουργιών ελέγχου, χαρακτηρίζονται ως **ογκοκατασταλτικά γονίδια**. Η ενεργοποίηση των ογκογονιδίων και η απώλεια των ογκοκαταστακτικών γονιδίων προκαλεί καρκίνο, γεγονός που έχει αποδειχθεί με αρκετές εργαστηριακές μεθόδους, όπως είναι οι κυτταρικές καλλιέργειες in vitro και τα διαγονιδιακά ποντίκια in vivo. Η

ενεργοποίηση των ογκογονιδίων μπορεί να είναι αποτέλεσμα **σημειακής μετάλλαξης, χρωμοσωμικής μετάθεσης** του γενετικού υλικού. Σε ορισμένες περιπτώσεις ογκογονίδιο μπορεί να είναι επίσης ένα γονίδιο που δεν έχει υποστεί μεν μεταβολή της δομής του, μεταγράφεται όμως αν και υπό φυσιολογικές συνθήκες παραμένει σιωπηλό ή εκφράζεται μόνο με ελεγχόμενο τρόπο σε ειδικές καταστάσεις, όπως είναι η εμβρυογένεση και η αποκατάσταση μιας ιστικής κάκωσης. Εναλλακτικά, ογκογονίδιο μπορεί να αποτελεί ένα νέο **γονίδιο υπό συγχώνευση** αποτέλεσμα μιας χρωμοσωμικής μετάθεσης, η αντίστοιχη δε πρωτεΐνη από συγχώνευση μπορεί να αποκτήσει μια νέα λειτουργία, που να συμβάλλει στο κακοήγη φαινότυπο. Η απώλεια δράσης ενός ογκοκατασταλτικού γονιδίου μπορεί να οφείλεται σε **σημειακή μετάλλαξη, σε μετάλλαξη μετατόπισης πλαισίου** ή σε **εξάλειψη** είτε τμήματος του γονιδίου, είτε τμήματος της εκτεταμένης περιοχής του χρωμοσώματος που περιέχει το ογκοκατασταλτικό γονίδιο. Στις περισσότερες περιπτώσεις, για να απωλεσθεί η λειτουργικότητα του ογκοκατασταλτικού γονιδίου, θα πρέπει να αδρανοποιηθούν με εξάλειψη ή με άλλη μετάλλαξη και τα δύο αλληλία του γονιδίου. Από τα συνεχώς αυξανόμενα επιστημονικά δεδομένα, φαίνεται ότι οι νεοπλασίες είναι το αποτέλεσμα της διαδοχικής ενεργοποίησης ογκογονιδίων και αδρανοποίησης ογκοκατασταλτικών γονιδίων[23].

1.2.4 Γονίδια και νεοπλασίες

Μετά την παρατήρηση ότι τα κύτταρα ιστικών καλλιιεργειών μετασχηματίζονται σε κύτταρα με κακοήγη φαινότυπο μετά από την ένεση εκχυλίσματος όγκων ελεύθερου κυτταρικών στοιχείων, έγινε δυνατή η απομόνωση των υπεύθυνων γενετικών παραγόντων. Οι παράγοντες αυτοί αποδείχθηκε ότι είναι γονίδια, ομόλογα με τα φυσιολογικά γονίδια του ανθρώπου, ονομάζονται **πρωτο-ογκογονίδια** και κωδικοποιούν τις πρωτεΐνες που είναι υπεύθυνες για μια ποικιλία φυσιολογικών κυτταρικών λειτουργιών. Η αλλαγή της δομής των πρωτεϊνών που κωδικοποιούνται από τα **ογκογονίδια** ή η παραγωγή τους σε υπερβολικές ποσότητες μπορεί να τροποποιεί τη λειτουργία τους, έτσι ώστε το κύτταρο να αποκτά την ικανότητα ανεξέλεγκτου πολλαπλασιασμού ή διήθησης των γειτονικών ιστών. Οι πρωτεΐνες που κωδικοποιούνται από γνωστά πρωτο-ογκογονίδια και από αντίστοιχα ογκογονίδια, ταξινομούνται σε επιφανειακές πρωτεΐνες της κυτταρικής μεμβράνης, κυτταροπλασματικές πρωτεΐνες που συμμετέχουν στη μεταβίβαση σήματος και πυρηνικές πρωτεΐνες που δεσμεύουν το DNA και ρυθμίζουν την έκφραση ειδικών γονιδίων. Με την υπερέκφραση ή με την ενεργοποίηση τους μετά από μια μετάλλαξη, οι μεμβρανικές πρωτεΐνες που κωδικοποιούνται από ογκογονίδια είναι δυνατόν να εμφανίσουν αυξημένη δραστηριότητα ή

και δραστηριότητα (π.χ. μεταβίβαση σήματος) ανεξάρτητη από τη σύνδεση με το συνδέτη τους. Οι κυτταροπλασματικές πρωτεΐνες που συμμετέχουν στη μεταβίβαση σήματος μπορούν επίσης να ενεργοποιηθούν με τον ίδιο τρόπο[23].

Τα **ογκοκατασταλτικά** γονίδια φαίνεται ότι κωδικοποιούν πρωτεΐνες υπεύθυνες για διάφορες λειτουργίες. Σε αυτές περιλαμβάνονται οι πρωτεΐνες που ελέγχουν τον κυτταρικό κύκλο, οι πρωτεΐνες πρόσφυσης που ρυθμίζουν την επικοινωνία μεταξύ των κυττάρων και οι κυτταροπλασματικές πρωτεΐνες που τροποποιούν ή καταστέλλουν τη μεταβίβαση του σήματος. Κατά πάσα πιθανότητα, οι λειτουργίες αυτές αποσκοπούν στη διατήρηση υπό έλεγχο της δυνατότητας του κυττάρου να πολλαπλασιάζεται και να διηθεί τους γειτονικούς ιστούς. Επειδή σε ορισμένες καταστάσεις, όπως είναι η εμβρυογένεση, η ανάπτυξη καθώς και η αποκατάσταση μιας ιστικής βλάβης, τα κύτταρα πρέπει να πολλαπλασιάζονται, να δέχονται αίμα από νεόπλαστα αγγεία και να διηθούν τους ιστούς, οι μηχανισμοί παλίνδρομης ρύθμισης που ελέγχονται από τα προϊόντα των ογκοκατασταλτικών γονιδίων πιθανότατα είναι απαραίτητοι για τη φυσιολογική ρύθμιση των παραπάνω διαδικασιών.

Για την παθογένεια των νεοπλασιών έχει προταθεί το πρότυπο των διαδοχικών γενετικών μεταβολών. Σε αυτές περιλαμβάνονται τόσο η εμφάνιση νέας ογκογόνου δραστηριότητας, όσο και η απώλεια ογκοκατασταλτικής δραστηριότητας, οι οποίες μπορεί να συμβαίνουν διαδοχικά ή παράλληλα [24].

Αντιπροσωπευτικά ογκογονίδια που ανευρίσκονται σε νεοπλάσματα μαστού του ανθρώπου		
Ογκογονίδιο	Φυσιολογική λειτουργία του προϊόντος ογκογονιδίου	Όργανα και τύπος όγκου
HER2/neu	Υποδοχέας κυτταρικής μεμβράνης	Μαστός, στόμαχος, ωθήκες
PRAD1	Κυκλίνη	Μαστός, οισοφάγος, παραθυρεοειδής αδένας

Αντιπροσωπευτικά ογκοκατασταλτικά γονίδια που ανευρίσκονται σε νεοπλάσματα μαστού του ανθρώπου		
Ογκοκατασταλτικό γονίδιο	Φυσιολογική λειτουργία του προϊόντος ογκογονιδίου	Όργανα και τύπος όγκου
p53	Ρυθμιστής κυτταρικού κύκλου	Μαστός, άλλοι
nm23	Νουκλεοτιδική κινάση	Μαστός, παχύ έντερο, άλλοι
BRCA1	Άγνωστη	Μαστός, ωθήκες
BRCA2	Άγνωστη	Μαστός (άνδρες και γυναίκες)

1.2.5 Ορμόνες, αυξητικοί παράγοντες και παράγοντες αναστολής της αύξησης

Για τη φυσιολογική αύξηση, ωρίμανση, ανάπτυξη και λειτουργικότητα των κυττάρων καθώς και των εξειδικευμένων ιστών απαιτούνται ειδικές πρωτεΐνες. Λόγω της πολυπλοκότητας του ανθρώπινου οργανισμού πρέπει αυτές οι πρωτεΐνες να εκφράζονται σε επακριβώς συντονισμένα σημεία στο χώρο και στο χρόνο. Ένα βασικό στοιχείο της παραπάνω ρύθμισης είναι το σύστημα των ορμονών, των αυξητικών παραγόντων και των αναστολέων της αύξησης, που στη συνέχεια θα αποκαλούνται όλοι μαζί ως **παράγοντες**. Αυτοί οι παράγοντες, αφού συνδεθούν με ειδικούς πρωτεϊνικούς υποδοχείς στην επιφάνεια του κυττάρου ή στο κυτταρόπλασμα, πυροδοτούν ένα πολύπλοκο σύστημα σημάτων με αποτέλεσμα διάφορες κυτταρικές επιδράσεις, όπως είναι η μιτογένεση, η αναστολή της ανάπτυξης, η διαφοροποίηση και η επαγωγή μιας δευτερεύουσας ομάδας γονιδίων. Το τελικό αποτέλεσμα δεν εξαρτάται μόνο από την αλληλεπίδραση του συγκεκριμένου παράγοντα με τον υποδοχέα αλλά και από τον τύπο του κυττάρου καθώς και από το περιβάλλον στο οποίο γίνεται η σύνδεση παράγοντα-υποδοχέα. Από το παραπάνω σύστημα πραγματοποιούνται κυτταρικές αλληλεπιδράσεις, κατά τις οποίες ένας παράγοντας που εκκρίνεται από ένα κύτταρο ή ιστό μπορεί να εισέλθει στη κυκλοφορία και να επιδράσει σε μια ομάδα απομακρυσμένων κυττάρων (ενδοκρινική δράση) ή να δράσει σε παρακείμενα κύτταρα (παρακρινική δράση). Η αυτοκρινική δράση είναι επίσης δυνατή, όταν ένα κύτταρο παράγει έναν παράγοντα που συνδέεται πάνω ή μέσα στο ίδιο το κύτταρο. Η διαταραχή της συγκέντρωσης αυτού του παράγοντα καθώς και οι μεταλλάξεις ή η υπερέκφραση του υποδοχέα μπορούν να τροποποιήσουν το τελικό αποτέλεσμα, συμβάλλοντας στη δημιουργία κακοήθους φαινότυπου. Οι υποδοχείς ορισμένων αυξητικών παραγόντων αποτελούν προϊόντα γονιδίων, τα οποία είχαν χαρακτηριστεί αρχικά ως ογκογονίδια μετασχηματισμού. Ένα τέτοιο παράδειγμα αποτελεί το ογκογονίδιο HER2/ neu, το οποίο κωδικοποιεί έναν υποδοχέα ομόλογο του υποδοχέα του αυξητικού παράγοντα της επιδερμίδας, αν και η φυσιολογική του λειτουργία παραμένει ακόμα άγνωστη. Η υπερέκφραση του υποδοχέα αυτού σε πειραματικά μοντέλα μπορεί να αναπαράγει τον κακοήγη φαινότυπο. Έχει διαπιστωθεί ότι σε καρκίνο του μαστού, των ωοθηκών και του στομάχου, υπάρχει ενίσχυση και υπερέκφραση του ογκογονιδίου HER2/ neu. Σε μερικές από αυτές τις σειρές των καρκινικών κυττάρων, η αναστολή της λειτουργίας του ογκογονιδίου με ειδικά αντισώματα μπορεί να αναστείλει μερικώς τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων [25].

Ορισμένοι αναστολείς της αύξησης, όπως είναι ο **αυξητικός παράγοντας μετασχηματισμού β** (transforming growth factor β, TGFβ), μπορεί να αποτελούν φυσιολογικούς

διαμεσολαβητές της καταστολής της αύξησης σε καταστάσεις όπως η εμβρυϊκή ανάπτυξη και η αποκατάσταση των ιστικών βλαβών. Αν και δεν εμπλέκονται άμεσα στην ογκογένεση, πιθανώς η ικανότητα απάντησης των κακοήθων κυττάρων στους αναστολείς αυτούς να είναι μειωμένη [24].

Οι στεροειδικές ορμόνες και οι κυτταροπλασματικοί υποδοχείς τους αποτελούν ξεχωριστές οδούς μεταβίβασης σήματος, οι οποίες συμμετέχουν στη φυσιολογική αύξηση, ανάπτυξη και μεταβολισμό είναι δε γνωστό ότι αλληλεπιδρούν και με άλλα συστήματα παραγόντων. Η έκφραση των **υποδοχέων των οιστρογόνων** σε ορισμένους τύπους καρκίνου του μαστού, αποτελεί προγνωστικό δείκτη της ανταπόκρισης σε ορμονικές θεραπείες και επομένως, ο προσδιορισμός των υποδοχέων αυτών είναι χρήσιμος για την περαιτέρω αντιμετώπιση της ασθενούς [24].

1.2.6 Κυτταρικές μεταβολές στη νεοπλασία

Οι μοριακές και βιοχημικές μεταβολές που χαρακτηρίζουν τη νεοπλασία προκαλούν συγκεκριμένες λειτουργικές και μορφολογικές διαταραχές τόσο σε κυτταρικό, όσο και σε ιστικό επίπεδο. Οι διαταραχές αυτές μπορεί να διαπιστωθούν σε ένα φάσμα κυττάρων, που κυμαίνεται από τα φυσιολογικά και τα προδιηθητικά έως τα κακοήθη και τα διηθητικά. Επιπλέον, η αρχιτεκτονική των ιστών διαταράσσεται λόγω της μη φυσιολογικής ανάπτυξης και της διηθητικής ικανότητας των διηθητικών κυττάρων, με αποτέλεσμα να παραβιάζεται η φυσιολογική μικροανατομία τόσο στην περιοχή της αρχικής ανάπτυξης του όγκου, όσο και στις περιοχές των απομακρυσμένων μεταστάσεων. Και στις δύο περιπτώσεις, τα καρκινικά κύτταρα διατηρούν την ικανότητα να πολλαπλασιάζονται ανεξέλεγκτα και να διασπών τα όρια των ιστών όπως η βασική μεμβράνη στην περίπτωση των νεοπλασμάτων επιθηλιακής προέλευσης.

Το καρκινικό κύτταρο παρουσιάζει ορισμένα γνωρίσματα που το χαρακτηρίζουν και το διακρίνουν από το φυσιολογικό. Τα χαρακτηριστικά αυτά γνωρίσματα είναι:

- Απώλεια διαφοροποίησης
- Αύξηση διηθητικής ικανότητας
- Μειωμένη ευαισθησία στα φάρμακα
- Απορρύθμιση του κυτταρικού κύκλου[25]

Τα καρκινικά κύτταρα δεν πολλαπλασιάζονται κατ' ανάγκη γρηγορότερα από τα

φυσιολογικά κύτταρα. Η αριθμητική τους αύξηση συνδέεται με δύο παράγοντες:

- Απώλεια ελέγχου διακοπής κυτταρικού κύκλου
- Απώλεια ελέγχου του φυσιολογικού αναμενόμενου κυτταρικού θανάτου

Οι μεταλλάξεις που συμβαίνουν στα γονίδια και στους μηχανισμούς που ελέγχουν αυτές τις δύο λειτουργίες είναι υπεύθυνες για την συμπεριφορά αυτή των κυττάρων που έχει σαν αποτέλεσμα την άθροιση των καρκινικών κυττάρων. Επομένως, όταν δε διακόπτεται η λειτουργία του κυτταρικού κύκλου και τα κύτταρα δεν πεθαίνουν είναι αναμενόμενη η αριθμητική τους αύξηση. Τα γονίδια που ελέγχουν την κυτταρική διαίρεση και τον κυτταρικό θάνατο είναι είτε ευωδοτικά είτε κατασταλτικά της συγκεκριμένης λειτουργίας. Ο συνδυασμός της λειτουργίας ή αδράνειας των γονιδίων αυτών σηματοδοτεί τελικά και το βαθμό του αποτελέσματος [24].

Η επέκταση του καρκίνου από τον πρωτοπαθή όγκο σε άλλα απομακρυσμένα όργανα και περιοχές ονομάζεται μετάσταση. Μετάσταση συμβαίνει όταν τα καρκινικά κύτταρα εισχωρήσουν στο αίμα ή στη λέμφο[26].

1.2.7 Επιθηλιακοί όγκοι

Τα επιθηλιακά κύτταρα ανανεώνονται συνεχώς με τα νέα επιθηλιακά κύτταρα να παράγονται από τη βασική στιβάδα του επιθηλίου. Η ώριμη και λειτουργική στιβάδα των κυττάρων επιτελεί εξειδικευμένες λειτουργίες του ιστού ή του οργάνου, ακολούθως γηράσκει και σταδιακά αποπίπτει. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, τα πολλαπλασιαζόμενα επιθηλιακά κύτταρα διατηρούν τα ανατομικά τους όρια, όπως η βασική μεμβράνη η οποία φέρεται από τη βασική στιβάδα. Η δυνατότητα των κυττάρων να διαιρούνται, να μεταναστεύουν και να διαφοροποιούνται ελέγχεται αυστηρά. Το ερέθισμα για την κυτταρική διαίρεση μπορεί να είναι αυτόνομο ή εξωγενές σαν απάντηση σε παράγοντες από παρακείμενα ή απομακρυσμένα κύτταρα. Μπορεί επίσης να υπάρχουν ανασταλτικά σήματα ή διάφοροι παράγοντες που λειτουργούν σαν αρνητικοί ρυθμιστές, εμποδίζοντας έτσι την ανεξέλεγκτη ανάπτυξη. Ο νεοπλασματικός φαινότυπος των επιθηλιακών κυττάρων κυμαίνεται από την υπερπλασία στην προ-διηθητική, τη διηθητική και τη μεταστατική νεοπλασία. Οι κακοήθειες επιθηλιακής προέλευσης ονομάζονται **καρκινώματα**. Ανάλογα με τον τύπο του επιθηλίου, οι διαταραχές αυτές χαρακτηρίζονται ως δυσπλασία, άτυπη υπερπλασία ή μεταπλασία. Ο πιο επιθετικός πολλαπλασιασμός, χωρίς όμως διήθηση της βασικής μεμβράνης, χαρακτηρίζεται ως **προ-διηθητικό καρκίνωμα** ή **καρκίνωμα in situ**. Στην περίπτωση αυτή, τα καρκινικά

κύτταρα δεν έχουν την ικανότητα να μεθίστανται, αν και με το πέρασμα του χρόνου είναι δυνατό να εξελιχτούν σε διηθητικό καρκίνωμα. Ο όρος **διηθητικό καρκίνωμα** υπονοεί ότι τα όρια του ιστού, ειδικά δε η βασική μεμβράνη, έχουν διαρραγεί. Το καρκίνωμα μεθίσταται δια της λεμφικής οδού στους επιχώριους λεμφαδένες και αιματογενώς σε απομακρυσμένα όργανα και σε άλλους ιστούς [22, 27].

Φαινοτυπικές παραλλαγές κατά την εξέλιξη των νεοπλασμάτων	
1	Αυξημένος ρυθμός πολλαπλασιασμού
2	Διαφυγή από το ανοσολογικό σύστημα
3	Διήθηση ιστού και στρώματος
4	Ικανότητα διόδου από τα λεμφαγγεία και τα αιμοφόρα αγγεία
5	Μεταστάσεις
6	Νεοαγγειογένεση για την υποστήριξη της ανάπτυξης πρωτοπαθών ή μεταστατικών όγκων
7	Αντίσταση στα φάρμακα

1.3 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Καρκίνος του Μαστού

Ο μαστός είναι ένας εξειδικευμένος αδένας που αναπτύσσεται στις γυναίκες μετά την ήβη από τους βασικούς γαλακτικούς πόρους που εκβάλλουν στις θηλές. Ο τελικός πόρος και τα λοβιδιακά κύτταρα που τον περιβάλλουν αποτελούν τη λοβιώδη μονάδα από την οποία προέρχονται οι περισσότεροι όγκοι του μαστού. Ο μαστικός αδένας επηρεάζεται από τη μηνιαία διακύμανση των οιστρογόνων και της προγεστερόνης, αν και τόσο τα επιθηλιακά όσο και τα κύτταρα του στρώματος βρίσκονται επίσης υπό τον έλεγχο διαφόρων αυξητικών παραγόντων, όπως είναι ο ανάλογος της ινσουλίνης αυξητικός παράγοντας (insulin-like growth factor-1, IGF-1) και ο TGFβ. Η υπερτροφία των επιθηλιακών κυττάρων του μαστού που παρατηρείται κατά την προωρρηκτική αύξηση της στάθμης των οιστρογόνων καθώς και η υπερπλασία που παρατηρείται κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης, είναι παραδείγματα φυσιολογικών μεταβολών. Στα αρχικά στάδια της διαταραχής της ανάπτυξης, λόγω απώλειας του ελέγχου του κυτταρικού κύκλου ή λόγω μη φυσιολογικής ανταπόκρισης στα ορμονικά ερεθίσματα ή στους αυξητικούς παράγοντες, μπορούν να προκληθούν καλοήθεις υπερπλαστικές διεργασίες, όπως είναι η αδενώματωση ή η αποκρινής μεταπλασία. Αυτές οι μεταβολές από μόνες τους δεν

σχετίζονται απαραίτητα με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού.

Περίπου το 5-10% των περιπτώσεων ΚΜ οφείλονται σε κληρονομική προδιάθεση για την οποία έχουν αναγνωριστεί δύο γονίδια το BRCA1 και το BRCA2. Οι κληρονομούμενες μεταλλάξεις των γονιδίων αυτών φαίνεται να σχετίζονται με την έως και 80% μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης ΚΜ κατά τη διάρκεια της ζωής της γυναίκας. Οι μεταλλάξεις στο BRCA1 ενοχοποιούνται επίσης για την προδιάθεση για καρκίνο των ωοθηκών, ενώ οι μεταλλάξεις στο BRCA2 προκαλούν καρκίνο μαστού και στους άνδρες φορείς. Ο ΚΜ in situ είναι μία προδιθητική βλάβη στην οποία παρατηρείται υπέρμετρος πολλαπλασιασμός και κακοήθης μορφολογία των κυττάρων χωρίς όμως διήθηση της βασικής μεμβράνης. Σε αυτό το στάδιο δεν ανευρίσκονται λεμφαδενικές και απομακρυσμένες μεταστάσεις πιθανώς επειδή δεν έχει αναπτυχθεί ακόμη ο διθητικός φαινότυπος. Ωστόσο, σε αυτό το στάδιο μπορεί να παρατηρηθούν ορισμένες μοριακές διαταραχές, όπως η υπερέκφραση του ογκογονιδίου HER2/neu και οι μεταλλάξεις του ογκοκατασταλτικού γονιδίου p53, αν και οι μηχανισμοί μέσω των οποίων επιδρούν αυτές οι διαταραχές δεν είναι ακόμη γνωστοί.

Μερικές φορές στους όγκους του μαστού παρατηρείται πυκνή διήθηση από ινοβλάστες και συνδετικό ιστό (δεσμοπλαστική 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 του μαστού ή από τα παρακείμενα κύτταρα του στρώματος, ως αντίδραση στα καρκινικά κύτταρα.

Από την υπερέκφραση του ογκογονιδίου HER2/neu, που κωδικοποιεί τον υποδοχέα ενός αυξητικού παράγοντα, παρατηρείται αυξημένος ρυθμός ανάπτυξης του όγκου και πιο επιθετική κλινική συμπεριφορά.

Από την απώλεια έκφρασης του nm23, το οποίο κωδικοποιεί με νουκλεοτιδική κινάση, η πιθανότητα λεμφαδενικών μεταστάσεων είναι μεγαλύτερη, ενώ το ποσοστό επιβίωσης είναι μικρότερο. Επομένως το γονίδιο αυτό είναι δυνητικά ογκοκατασταλτικό.

Κατά συνέπεια, η εξάπλωση των καρκινικών κυττάρων πέραν της βασικής μεμβράνης είναι αποτέλεσμα αρκετών ειδικών μεταβολών της κυτταρικής λειτουργίας. Η τάση του ΚΜ να μεθίσταται σε συγκεκριμένα όργανα όπως οι πνεύμονες, το ήπαρ και τα οστά μπορεί να είναι αποτέλεσμα «μεμβρανικών πρωτεϊνών αναγνώρισης» τόσο στα καρκινικά κύτταρα, όσο και στα κύτταρα του ιστού-στόχου. [22, 27].

1.3.1 Παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά Καρκίνου Μαστού

Ο καρκίνος μαστού διαχωρίζεται σε πολλούς διαφορετικούς τύπους βάσει της εικόνας που παρουσιάζουν τα καρκινικά κύτταρα στο μικροσκόπιο. Οι περισσότεροι καρκίνοι στο μαστό είναι τύποι ενός καρκινώματος, που αποκαλείται **αδενοκαρκίνωμα**, που ξεκινά από τον αδενικό ιστό (επιθηλιακοί όγκοι). Ωστόσο, και άλλοι τύποι καρκίνου αναπτύσσονται στο μαστό (μη επιθηλιακοί), όπως το σάρκωμα, το οποίο ξεκινά στα κύτταρα των μυών, του λίπους και του συνδετικού ιστού του μαστού ή από προϋπάρχοντα φυλλοειδή όγκο και έχει συνήθως κακή πρόγνωση και το λέμφωμα (δίνουν αρχικά την εικόνα ενός όγκου του μαστού ενώ είναι πιθανόν να προέρχονται από μεταστάσεις στο μαστό). Σε ορισμένες περιπτώσεις ένας όγκος στο μαστό μπορεί να αποτελεί συνδυασμό διαφορετικών τύπων ή να είναι μείξη ενός διηθητικού και ενός μη διηθητικού (in situ) καρκίνου. Σε ένα σπάνιο μάλιστα τύπο καρκίνου του μαστού, τα καρκινικά κύτταρα μπορεί να μη σχηματίσουν καθόλου όγκο. Το καρκίνωμα είναι η πιο συχνή μορφή εμφάνισης της νόσου και αποτελεί το μεγαλύτερο ποσοστό των περιπτώσεων.[28]

Δύο είναι οι ιστολογικοί τύποι του καρκίνου του μαστού που προεξάρχουν και αποτελούν το 90% των περιπτώσεων: το πορογενές και το λοβιακό καρκίνωμα (επιθηλιακοί όγκοι).

Πορογενές καρκίνωμα:

Το **Πορογενές Καρκίνωμα in situ (DCIS)** είναι ένας μη διηθητικός ή προ-διηθητικός καρκίνος του μαστού, που σημαίνει ότι τα κύτταρα που σχηματίζουν τους πόρους (γαλακτοφόρους αγωγούς) έχουν διαφοροποιηθεί σε καρκινικά κύτταρα. Προέρχεται από τα κύτταρα των τελικών πόρων του μαζικού αδένα. Τα μη διηθητικά (in situ) καρκινώματα δεν διηθούν τη βασική μεμβράνη και το υποκείμενο υπόστρωμα και αποτελούν το 10% περίπου όλων των καρκινωμάτων του μαστού. Η διαφορά μεταξύ του DCIS και του διηθητικού καρκίνου είναι ότι τα κύτταρα δεν έχουν την δυνατότητα να εισχωρήσουν στα αγγεία. Ακριβώς επειδή δεν μπορούν να διεισδύσουν, το DCIS δεν μπορεί να κάνει μετάσταση έξω από το μαστό. Το DCIS θεωρείται προ-καρκινωματώδης αλλοίωση διότι σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να εξελιχθεί σε διηθητικό καρκίνο.[29, 30]

Το **Διηθητικό πορογενές καρκίνωμα (IDC)**. Πρόκειται για τον πιο συχνό τύπο καρκίνου στο μαστό και αφορά περίπου 8 στους 10 διηθητικούς καρκίνους μαστού. Το διηθητικό πορογενές καρκίνωμα ξεκινά από έναν γαλακτοφόρο πόρο στο μαστό, διαπερνά τα τοιχώματα του πόρου και αναπτύσσεται μέσα στον λιπώδη ιστό του μαστού. Στο σημείο

αυτό, είναι δυνατόν να μεταφερθεί (μετάσταση) σε άλλα μέρη του σώματος μέσα από το λεμφικό και το κυκλοφορικό σύστημα. Το πορογενές διηθητικό καρκίνωμα διακρίνεται στο μη ειδικού τύπου, που είναι και το συνηθέστερο αποτελώντας το 75% όλων των καρκινωμάτων και στο ειδικού τύπου, στο οποίο συμπεριλαμβάνεται το μυελοειδές, το βλεννώδες και το σωληνώδες.[29, 30]

Λοβιακό καρκίνωμα (LC)

Προέρχεται από τα κύτταρα των λοβίων του μαζικού αδένου και διακρίνεται επίσης σε διηθητικό και μη διηθητικό (LCIS- Lobular Carcinoma In Situ). Αποτελεί το 10% περίπου των καρκίνων του μαστού και οι όγκοι είναι συνήθως πολυεστιακοί και αμφοτερόπλευροι. Αναγνωρίζονται διάφοροι τύποι διηθητικού λοβιακού καρκινώματος του μαστού όπως ο κλασσικός, ο βοτρυοειδής, ο συμπαγής, ο σωληνολοβιακός, ο πολύμορφος και ο μεικτός τύπος. Εντοπίζεται σχετικά δύσκολα από τη μαστογραφία σε σύγκριση με το διηθητικό πορογενές (IDC), ωστόσο, όπως και αυτό, μπορεί να εξαπλωθεί και σε άλλα μέρη του σώματος (**μετάσταση**). Περίπου 1 στους 10 διηθητικούς καρκίνους στο μαστό είναι λοβιακό καρκίνωμα.[29, 31]

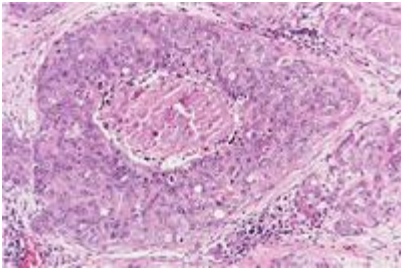
Όταν δεν διηθεί τη βασική μεμβράνη των λοβίων του μαστικού αδένου ονομάζεται *λοβιακό καρκίνωμα in situ (LCIS)*. Το DCIS θεωρείται προ-καρκινωματώδης κατάσταση. Αντίθετα, το LCIS δηλώνει ότι υπάρχει υψηλός κίνδυνος ανάπτυξης διηθητικού καρκίνου. Γι' αυτό και στη σύγχρονη ιατρική ορολογία χαρακτηρίζεται ως *λοβιακή ενδοεπιθηλιακή υπερπλασία (LIN)*.

Λιγότερο συχνοί τύποι διηθητικού καρκινώματος είναι ο **Φλεγμονώδης** καρκίνος μαστού που αφορά περίπου 1% με 3% όλων των περιπτώσεων καρκίνου στο μαστό, η **Νόσος Paget** που ξεκινά από τα λόβια του μαστού και εξαπλώνεται στο δέρμα από τη θηλή και τη θηλαία άλω (το σκουρόχρωμα κύκλο γύρω από τη θηλή), αφορά στο 1% όλων των περιπτώσεων καρκίνου μαστού και συνήθως συνυπάρχει με πορογενές καρκίνωμα. Άλλοι τύποι επιθηλιακών καρκινωμάτων είναι το διηθητικό βλεννώδες (2% των περιπτώσεων-καλής πρόγνωσης), διηθητικό θηλοειδές (5% των περιπτώσεων), διηθητικό μυελοειδές (4% των περιπτώσεων) και το διηθητικό σωληνώδες (1-3% των περιπτώσεων-καλής πρόγνωσης)[29, 31].

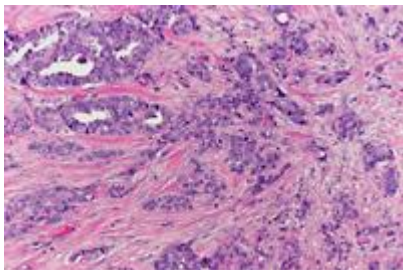
Σπανιότερα, ο **φυλλοειδής** όγκος, ένας όγκος που αναπτύσσεται στο συνδετικό ιστό του μαστού –συνήθως καλοήθης αλλά σε ορισμένες περιπτώσεις κακοήθης και το

αγγειοσάρκωμα, που συνήθως σχηματίζεται στα κύτταρα των αιμοφόρων αγγείων και των λεμφαγγείων αλλά σπανίως προσβάλλει και τους μαστούς, μία μορφή καρκίνου που μπορεί να αναπτυχθεί ακόμη και 5 με 10 χρόνια μετά την ακτινοθεραπεία. [29, 31]

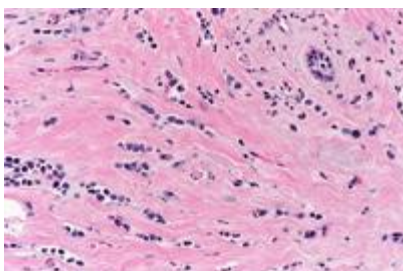
Ιστολογικά παραδείγματα μη διηθητικού και διηθητικού καρκίνου μαστού:



Πορογενές μη διηθητικό καρκίνωμα μαστού



Πορογενές διηθητικό καρκίνωμα μαστού



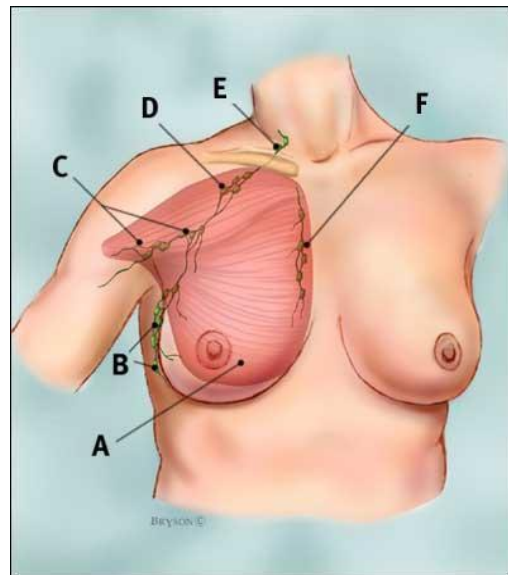
Λοβιακό διηθητικό καρκίνωμα μαστού

ΛΕΜΦΙΚΗ ΠΑΡΟΧΕΤΕΥΣΗ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Το μεγαλύτερο μέρος της λέμφου παροχετεύεται από το μαζικό αδένα κατά μήκος των μεσολόβιων λεμφικών αγγείων. Ο πρώτος σταθμός είναι συνήθως οι λεμφαδένες της σύστοιχης μασχάλης, και από εκεί, η λέμφος μεταφέρεται στους υπερκλειδίους λεμφαδένες. Η λέμφος από το έσω τμήμα του μαστού παροχετεύεται στους έσω μαστικούς

(παραστερνικούς) λεμφαδένες. Η μασχαλιαία κοιλότητα χωρίζεται ανατομικά σε τρία επίπεδα. Το επίπεδο I ορίζεται ως το τμήμα της μασχάλης κάτω και έξω από τον ελάσσινα θωρακικό μυ, το επίπεδο II ως το τμήμα κάτω από τον θωρακικό μυ, και το επίπεδο III, επί τα εντός του μυός. Ο συνήθης αριθμός των λεμφαδένων στα επίπεδα I και II είναι 15, ενώ και στα τρία επίπεδα είναι 20-25. Οι μασχαλιαίοι λεμφαδένες προσβάλλονται συχνότερα όταν ο όγκος εντοπίζεται στο έξω ημιμόριο, ενώ όταν εντοπίζεται κεντρικά ή στο έσω ημιμόριο προσβάλλονται οι αδένες της έσω μαστικής περιοχής[32].

- A. Μείζων θωρακικός μυς
- B. Μασχαλιαίοι λεμφαδένες – επίπεδο I
- C. Μασχαλιαίοι λεμφαδένες – επίπεδο II
- D. Μασχαλιαίοι λεμφαδένες – επίπεδο III
- E. Υπερκλείδιοι λεμφαδένες
- F. Έσω μαστικοί λεμφαδένες



1.3.2 Ταξινόμηση του Καρκίνου του Μαστού

ΒΑΘΜΟΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ:

Υπάρχουν διαφορές ως προς τη βιολογική συμπεριφορά του κάθε τύπου, αυτό όμως που παρουσιάζει ενδιαφέρον είναι ότι ακόμα και καρκινώματα του ίδιου τύπου εμφανίζουν σημαντική διαφορά στην κακοήθεια. Ο προσδιορισμός του βαθμού κακοήθειας γίνεται με το σύστημα Scarff Bloom & Richardson που στηρίζεται στο άθροισμα της βαθμολόγησης τριών παραμέτρων, της διαφοροποίησης, του πυρηνικού πολυμορφισμού και του αριθμού των μιτώσεων με βαθμό 1 έως 3. Έτσι προκύπτουν τρεις βαθμοί κακοήθειας (Grades I, II, III), όπου Grade I=3-5, Grade II=6-7, Grade III=8-9.[33]

Πίνακας. Βαθμός Κακοήθειας

A. ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗ	ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ
Υπεροχή σωληνωδών βλαστών	1
Ενδιάμεσες εικόνες	2
Υπεροχή συμπαγών βλαστών	3
B. ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΣ	
Ομοιομορφία πυρήνων	1
Ενδιάμεση πυρηνική ατυπία	2
Μεγάλη πυρηνική ατυπία	3
Γ. ΑΡΙΘΜΟΣ ΜΙΤΩΣΕΩΝ	
Μέχρι μια 1	1
Μεταξύ δυο και τριών	2
Άνω των τεσσάρων ανά Μ.Ο.Π	3

ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Σύστημα σταδιοποίησης

Γενικά το αποδεκτό σύστημα σταδιοποίησης του καρκίνου του μαστού είναι εκείνο της American Joint Committee on Cancer (AJCC), που στην κλινική πρακτική αναφέρεται σαν ‘Σύστημα TNM’ (Πίνακας 1).

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. [34]

N-Λεμφαδένα - 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.[34]

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.[34]

Ταξινόμηση TNM

Tα- ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΟΓΚΟΣ

Tx: αγνώστου μεγέθους πρωτοπαθής όγκος

T0: Δεν υπάρχει απόδειξη ύπαρξης πρωτοπαθούς όγκου

Tis: καρκίνωμα in situ

T1: όγκος μικρότερος ή ίσος με 2 εκατοστά ($\leq 2\text{cm}$)

T1mic: μικροδιήθηση 0,1 cm στη μεγαλύτερη διάσταση

T1a: όγκος μεγαλύτερος από 0.1 μέχρι 0,5cm

T1b: όγκος μεγαλύτερος από 0,5 και μέχρι 1cm

T1c: όγκος μεγαλύτερος από 1 και μέχρι 2 cm

T2: όγκος μεγαλύτερος από 2 και μέχρι 5 cm

T3: όγκος μεγαλύτερος από 5cm

T4: όγκος οποιουδήποτε μεγέθους με επέκταση στο θωρακικό τοίχωμα ή στο δέρμα

T4a: επέκταση στο θωρακικό τοίχωμα

T4b: οίδημα, εξέλκωση ή δορυφόρα οζίδια στο δέρμα

T4c: συνδυασμός των T4a και T4b

T4d: φλεγμονώδες καρκίνωμα

N-ΠΕΡΙΟΧΙΚΟΙ ΛΕΜΦΑΔΕΝΕΣ

Nx: δε μπορούν να εκτιμηθούν

N0: δεν υπάρχουν διηθημένοι περιοχικοί λεμφαδένες

N1: μετάσταση σε κινητό/ούς σύστοιχο/ους μασχαλιαίο/ους λεμφαδένα/ες

N2: μετάσταση σε ακίνητο σύστοιχο μασχαλιαίο λεμφαδένα ή κλινικά

αποδεδειγμένα* διηθημένος ενδομαστικός λεμφαδένας

- N2a: μετάσταση σε ακίνητο σύστοιχο μασχαλιαίο λεμφαδένα
- N2b: μετάσταση μόνο σε κλινικά αποδεδειγμένα διηθημένο ενδομαστικό λεμφαδένα με απουσία κλινικά αποδεδειγμένα
- διηθημένων μασχαλιαίων λεμφαδένων

N3: μετάσταση σε σύστοιχο υποκλείδιο λεμφαδένα με ή χωρίς μασχαλιαίους λεμφαδένες ή μετάσταση σε κλινικά αποδεδειγμένα διηθημένο ενδομαστικό λεμφαδένα με κλινικά

αποδεδειγμένα διηθημένους μασχαλιαίους λεμφαδένες ή μετάσταση σε σύστοιχο υπερκλείδιο λεμφαδένα

- N3a: μετάσταση σε υποκλείδιο/ους λεμφαδένα/ες
- N3b: μετάσταση σε ενδομαστικό λεμφαδένα με διηθημένους μασχαλιαίους λεμφαδένες
- N3c: μετάσταση σε υπερκλείδιο/ους λεμφαδένα/ες

M-ΑΠΟΜΑΚΡΥΣΜΕΝΕΣ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΙΣ

Mx: απομακρυσμένες μεταστάσεις δε μπορούν να εκτιμηθούν

M0: απουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων

M1: ύπαρξη απομακρυσμένων μεταστάσεων

* κλινικά αποδεδειγμένα = ψηλαφητός κατά την κλινική εξέταση ή ορατός με απεικονιστικές μεθόδους

Παθολογοανατομική Ταξινόμηση pTNM

pT-πρωτοπαθής όγκος

Η παθολογοανατομική σταδιοποίηση απαιτεί εξέταση του πρωτοπαθούς όγκου σε υγιή όρια εκτομής μακροσκοπικά, μπορεί όμως να γίνει αν υπάρχει μόνο μικροσκοπική διήθηση των ορίων. Οι κατηγορίες pT αντιστοιχούν στις κατηγορίες T.

pN: περιοχικοί λεμφαδένες

pNx: οι περιοχικοί λεμφαδένες δε μπορούν να εκτιμηθούν (δε μπορούν να εξαιρεθούν ή έχουν εξαιρεθεί στο παρελθόν)

pN0: απουσία μετάστασης σε περιοχικούς λεμφαδένες

pN1mi: μικρομετάσταση μεταξύ 0,2 και 2 mm

- **pN1** μετάσταση σε 1-3 σύστοιχους μασχαλιαίους λεμφαδένες ή /και μικρομετάσταση σε ενδομαστικό λεμφαδένα που όμως δεν είναι κλινικά αντιληπτός
 - pN1a μετάσταση σε 1-3 σύστοιχους μασχαλιαίους λεμφαδένες, με έναν τουλάχιστον διηθημένο σε διάσταση μεγαλύτερη των 2mm.
 - pN1b μικρομετάσταση σε ενδομαστικό λεμφαδένα που όμως δεν είναι κλινικά αντιληπτός
 - pN1c σε 1-3 σύστοιχους μασχαλιαίους λεμφαδένες και μικρομετάσταση σε ενδομαστικό λεμφαδένα που όμως δεν είναι κλινικά αντιληπτός
- **pN2** μετάσταση σε 4-9 σύστοιχους μασχαλιαίους λεμφαδένες ή σε κλινικά

αποδεδειγμένα διηθημένο σύστοιχο ενδομαστικό λεμφαδένα χωρίς διήθηση σε μασχαλιαίους λεμφαδένες

- pN2a μετάσταση σε 4-9 σύστοιχους μασχαλιαίους λεμφαδένες με έναν τουλάχιστο διηθημένο σε διάσταση μεγαλύτερη των 2 mm
- pN2b μετάσταση σε κλινικά αποδεδειγμένα διηθημένο σύστοιχο ενδομαστικό λεμφαδένα χωρίς διήθηση σε μασχαλιαίους λεμφαδένες
- **pN3** μετάσταση σε 10 ή περισσότερους σύστοιχους μασχαλιαίους λεμφαδένες ή υποκλείδιους λεμφαδένες ή σε κλινικά αποδεδειγμένα διηθημένο σύστοιχο ενδομαστικό λεμφαδένα με θετικό/ους μασχαλιαίους λεμφαδένες ή σε περισσότερους από 3 μασχαλιαίους λεμφαδένες με κλινικά αρνητική μικροσκοπική μετάσταση σε ενδομαστικό λεμφαδένα ή σύστοιχο υπερκλείδιο λεμφαδένα
- pN3a μετάσταση σε 10 ή περισσότερους σύστοιχους μασχαλιαίους λεμφαδένες ή υποκλείδιους λεμφαδένες
- pN3b μετάσταση σε κλινικά αποδεδειγμένα διηθημένο σύστοιχο ενδομαστικό λεμφαδένα με θετικό/ους μασχαλιαίους λεμφαδένες ή σε περισσότερους από 3 μασχαλιαίους λεμφαδένες με κλινικά αρνητική μικροσκοπική μετάσταση σε ενδομαστικό λεμφαδένα
- pN3c μετάσταση σε υπερκλείδιο λεμφαδένα/ες

pM: απομακρυσμένες μεταστάσεις

Οι κατηγορίες pM αντιστοιχούν στις κατηγορίες M.

ΟΜΑΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΕ ΣΤΑΔΙΑ

ΣΤΑΔΙΟ 0	Tis	N0	M0
ΣΤΑΔΙΟ I	T1	N0	M0
ΣΤΑΔΙΟ IIΑ	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
ΣΤΑΔΙΟ IIΒ	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
ΣΤΑΔΙΟ IIIΑ	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0

	T3	N1-2	M0
ΣΤΑΔΙΟ ΙΙΒ	T4	όποιο N	M0
ΣΤΑΔΙΟ ΙΙC	όποιο T	N3	M0
ΣΤΑΔΙΟ IV	όποιο T	όποιο N	M1

ΣΤΑΔΙΑ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΜΑΣΤΟΥ ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΗ:

Στάδιο I: Ο καρκίνος περιορίζεται στον μαστό και το μέγεθός του δεν ξεπερνά τα 2 εκατοστά. Η πρόγνωση είναι εξαιρετική.

Στάδιο II: Ο καρκίνος είτε περιορίζεται στον μαστό και το μέγεθός του είναι από 2 έως 5εκ., είτε διηθεί και τους λεμφαδένες της σύστοιχης μασχάλης. Οι λεμφαδένες στο στάδιο αυτό είναι ψηλαφητοί και ευκίνητοι. Η πρόγνωση είναι καλή.

Στάδιο III: Ο καρκίνος στο μαστό μπορεί να έχει οποιοδήποτε μέγεθος και να διηθεί τους σύστοιχους λεμφαδένες της μασχάλης δημιουργώντας ένα σκληρό μη κινητό σύμπλεγμα που συμφύεται με τους γύρω ιστούς. Ακόμη μπορεί να διηθεί το δέρμα, το θωρακικό τοίχωμα ή τους λεμφαδένες της έσω μαστικής αρτηρίας. Η πρόγνωση είναι μέτρια.

Στάδιο IV: Ο καρκίνος του μαστού έχει δώσει απομακρυσμένες μεταστάσεις. Η πρόγνωση είναι κακή.[35]

ΜΟΡΙΑΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Αποτελεί πια γενική παραδοχή πως το καρκίνωμα του μαστού δεν είναι μια ενιαία νοσολογική οντότητα, αλλά μια ομάδα νόσων με διαφορετική πρόγνωση και πιθανώς διαφορετική ευαισθησία σε φάρμακα. Με βάση τα μοριακά χαρακτηριστικά ο καρκίνος του μαστού μπορεί να ταξινομηθεί σε τουλάχιστον τέσσερις υποτύπους. [36]

- Αυλικού τύπου A (Luminal A): Τα κύτταρα των όγκων αυτών εκφράζουν ορμονικούς υποδοχείς, οιστρογονικούς (ER) ή/και προγεστερονικούς (PR), δεν εκφράζουν Ki-67, δεν φέρουν μεταλλάξεις του TP53 κι έχουν συνήθως καλύτερη πρόγνωση.

- Αυλικού τύπου B (Luminal B): εκφράζουν ορμονικούς υποδοχείς, ER και/ή PR και Ki-67 αλλά δεν ανταποκρίνονται πάντα στην ορμονοθεραπεία και η βιολογική τους συμπεριφορά πλησιάζει εκείνη των τριπλά αρνητικών όγκων.
- Όγκοι που υπερεκφράζουν HER2: Ο HER2 είναι ένας διαμεμβρανικός υποδοχέας με δράση κινάσης της τυροσίνης και ανήκει στην ευρύτερη οικογένεια αυξητικών παραγόντων HER (HER1, HER2, HER3, HER4). Ο HER2 είναι το μόνο μέλος της οικογένειας HER, το οποίο στερείται γνωστού συνδέτη (ligand). Υπερέκφραση της πρωτεΐνης HER2 ή πολλαπλή έκφραση του γονιδίου HER2 παρατηρείται στο 20% περίπου των περιπτώσεων καρκίνου του μαστού . Όγκοι, τα κύτταρα των οποίων υπερεκφράζουν HER2, συνήθως είναι μεγαλύτεροι σε μέγεθος από ότι όγκοι που δεν υπερεκφράζουν HER2, συνυπάρχουν πιο συχνά με διηθημένους λεμφαδένες και συσχετίζονται με συντομότερο διάστημα χωρίς υποτροπή. Περίπου το 50% των όγκων αυτών δεν εκφράζουν ορμονικούς υποδοχείς[37, 38]. Οι HER2 θετικοί όγκοι διαιρούνται ανάλογα με την έκφραση ή όχι ορμονικών υποδοχέων σε δύο περαιτέρω υποτύπους.
 - Αυλικού τύπου HER2: Τα κύτταρα των όγκων αυτών εκφράζουν ορμονικούς υποδοχείς, ER και/ή PR και HER2 και
 - Εμπλουτισμένους σε HER2 (HER2 enriched) : δεν εκφράζουν ορμονικούς υποδοχείς, ER και/ή PR

Τριπλά αρνητικοί όγκοι: Τα κύτταρα των όγκων αυτών δεν εκφράζουν ορμονικούς υποδοχείς, δεν υπερεκφράζουν την πρωτεΐνη HER2, ούτε εμφανίζουν πολλαπλή έκφραση (amplification) του γονιδίου, ενώ εμφανίζουν συχνά μεταλλάξεις του γονιδίου TP53 κι έχουν κακή πρόγνωση. Σε ποσοστό 60% εκφράζουν EGFR και υψηλού μοριακού βάρους κυτοκερατίνες. Οι διαφορετικές αυτές οντότητες φαίνεται να είναι υπαρκτές ήδη από το στάδιο του *in situ*, ενώ έχουν διατυπωθεί δύο θεωρίες που προσπαθούν να εξηγήσουν τη δημιουργία των υποτύπων του καρκίνου του μαστού. Σύμφωνα με την πρώτη το προγονικό βλαστικό κύτταρο φυσιολογικά διαφοροποιείται είτε προς κύτταρο του αυλού (Luminal), είτε προς μυοεπιθηλιακό κύτταρο. Κατά την ογκογένεση από την πρώτη κατηγορία προκύπτουν οι όγκοι Luminal A, Luminal B, HER2 θετικοί, ενώ από το βλαστικό κύτταρο απευθείας προκύπτουν οι τριπλά αρνητικοί όγκοι. Η δεύτερη και λιγότερο αποδεκτή θεωρία περιγράφει ότι από το πολυδύναμο προγονικό κύτταρο προκύπτουν απευθείας όλοι οι υποτύποι ακολουθώντας διάφορα στάδια διαφοροποίησης του βλαστικού κυττάρου[39, 40].

1.4 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

➤ Γενετικοί παράγοντες:

Υπάρχουν τέσσερα τουλάχιστον γονίδια που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Το γονίδιο καρκίνου του μαστού 1 (BRCA1) που βρίσκεται στο χρωματόσωμα 17q21, το γονίδιο καρκίνου του μαστού 2 (BRCA2) που βρίσκεται στο χρωματόσωμα 13q12-13, το γονίδιο p53, και το γονίδιο PNET που βρίσκεται στο χρωματόσωμα 10q23 [41-43]. Τα BRCA1 και το BRCA2, είναι ογκοκατασταλτικά γονίδια και θεωρούνται υπεύθυνα για λιγότερο από 5% της ολικής συχνότητας της νόσου. Η συχνότητά τους είναι σαφώς μεγαλύτερη μεταξύ γυναικών με καρκίνο του μαστού σε μικρότερη ηλικία. Οι μεταλλάξεις των BRCA1 και BRCA2 έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού της τάξης του 60-80% [44]. Το p53 είναι επίσης ένα ογκοκατασταλτικό γονίδιο που εντοπίζεται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 17 του οποίου η ακριβής κυτταρική λειτουργία δεν είναι απολύτως γνωστή, φαίνεται όμως ότι δρα ως μεταγραφικός παράγοντας και ρυθμιστής του κυτταρικού κύκλου, ενώ συμμετέχει και σε άλλες μεταβολικές λειτουργίες [45, 46]. Το γονίδιο PNET κληρονομείται με αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα[47] και έχει βρεθεί ότι γυναίκες που φέρουν το γονίδιο αυτό έχουν κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού στην ηλικία των 50 ετών περίπου. Συμπερασματικά, το 5-10% όλων των καρκίνων μαστού μπορεί να αποδοθεί σε μεταλλάξεις υψηλής διαπεραστικότητας[47]. Τα γονίδια BRCA1 ΚΑΙ BRCA2, και οι μεταλλαγές υψηλής διαπεραστικότητας όπως αυτές των p53, CHEK2 ΚΑΙ PTEN/MMAC1, ευθύνονται για σημαντικό ποσοστό οικογενούς καρκίνου του μαστού, αλλά και για μικρό ποσοστό του συνόλου των σποραδικών περιπτώσεων της νόσου[48]. Η συχνότητα της μετάλλαξης στα γονίδια BRCA1 και BRCA2 δεν ξεπερνά το 1:500 στο γενικό πληθυσμό ενώ μεταξύ ορισμένων φυλών όπως οι Εβραίοι Ασκενάζυ μπορεί να φτάνει και το 1:40. Η βιολογική συμπεριφορά των όγκων σε ασθενείς που είναι φορείς μεταλλάξεων των γονιδίων BRCA1 και BRCA2 φαίνεται να είναι διαφορετική από τα καρκινώματα του μαστού που εμφανίζονται σποραδικά στον πληθυσμό, με τα πρώτα να σχετίζονται με χειρότερη πρόγνωση και υψηλότερα ποσοστά αμφοτερόπλευρης προσβολής.

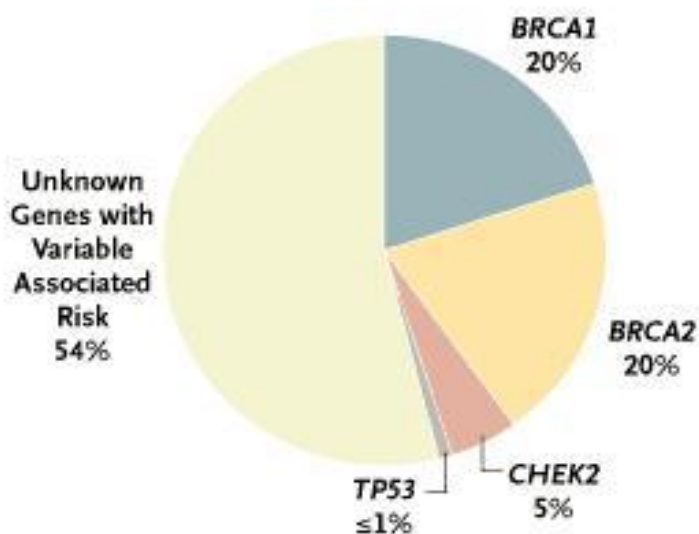
Απώλεια της λειτουργίας του P53 αίρει ένα φυσιολογικό εμπόδιο της κυτταρικής αύξησης, παρέχοντας ένα πλεονέκτημα αύξησης στα μεταλλαγμένα κύτταρα. Η απώλεια της λειτουργίας του P53 επιτρέπει επίσης στα κύτταρα να αποφύγουν την απόπτωση. Η μετάλλαξη του γονιδίου P53 στη γαμετική σειρά οδηγεί στην αυτοσωματική κληρονομική διαταραχή που προδιαθέτει για τον καρκίνο, το σύνδρομο Li- Fraumeni. Η κατάσταση αυτή

ξεχωρίζει μεταξύ των κληρονομούμενων καρκινικών συνδρομών λόγω της πολυμορφικής ποικιλίας όγκων που μπορούν να παρατηρηθούν. Οι ασθενείς εμφανίζουν κατά κανόνα σαρκώματα διάφορων μαλακών ιστών, καθώς επίσης και καρκίνους του μαστού, του εγκεφάλου, λευχαιμία και μια ποικιλία άλλων καρκίνων. Οι όγκοι αυτοί αναπτύσσονται νωρίς στη ζωή, με το 50% των ασθενών να αναπτύσσουν τον πρώτο καρκίνο στην ηλικία των 30 ετών. Το σύνδρομο αυτό είναι υπεύθυνο για τον απολογισμό για λιγότερο από ένα τοις εκατό των περιπτώσεων του οικογενειακού καρκίνου του μαστού, αλλά οι γυναίκες που επιζούν των καρκίνων παιδικής ηλικίας που συνδέονται με το σύνδρομο Li- Fraumeni διατρέχουν 90 τοις εκατό κίνδυνο να αποκτήσουν καρκίνο του μαστού[49].

Περίπου οι μισές από τις κληρονομικές περιπτώσεις αποδίδονται στις μεταλλάξεις στα γονίδια καρκίνου του μαστού, BRCA1 και BRCA2. Είναι πιθανόν, ότι υπάρχει ένα ακόμη μείζον γονίδιο BRCA, το οποίο αναμένεται να ταυτοποιηθεί. Πολλά μέλη επηρεάζονται άνω των τριών γενεών ή περισσότερο και μπορούν να περιλαμβάνουν τις γυναίκες από την πατρική πλευρά της οικογένειας. [50]. Οι γυναίκες που κληρονομούν μεταλλάξεις στη γαμετική σειρά των γονιδίων BRCA1 και BRCA2 διατρέχουν κίνδυνο 90% να αναπτύξουν καρκίνο του μαστού στη ζωή τους, καθώς και κίνδυνο 20-60% να αναπτύξουν καρκίνο των ωοθηκών. Οι μεταλλάξεις στο BRCA1 και BRCA2 εμφανίζονται σε περίπου 20 τοις εκατό των οικογενειών με στοιχεία κληρονομικής προδιάθεσης στον καρκίνο του μαστού. Αλλά γονίδια, όπως PTEN, και STK11/LKB1, είναι λιγότερο κοινές αιτίες του καρκίνου του μαστού. Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο CHEK2 αποτελούν περίπου 5 τοις εκατό όλων των περιπτώσεων του οικογενειακού καρκίνου του μαστού. Όλες οι άλλες περιπτώσεις του καρκίνου του μαστού θεωρείται να οφείλονται σε έναν απροσδιόριστο αριθμό γονιδίων με διάφορους βαθμούς διεισδυτικότητας, στην έκθεση σε ορμονικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες, και τυχαία γενετικά γεγονότα.[49]

Υπάρχουν επίσης τρία γονίδια (AT, ESR, HRAS1) για τα οποία υπάρχουν κάποια στοιχεία που τα συνδέουν με τον καρκίνο του μαστού. Οι μεταλλάξεις σε αυτά τα γονίδια χαρακτηρίζονται από χαμηλή διεισδυτικότητα και χαμηλούς σχετικούς κινδύνους. Επιπλέον, υπάρχουν στοιχεία ότι οι μεταλλάξεις σε αυτά τα γονίδια είναι πιο κοινές στο γενικό πληθυσμό από ότι, οι μεταλλάξεις στο BRCA1, BRCA2 ή στο P53. Ακόμη και με τους χαμηλότερους σχετικούς κινδύνους, εντούτοις, ο συνολικός αριθμός περιπτώσεων στο γενικό πληθυσμό αποδοτέος στις κληρονομημένες μεταλλάξεις σε αυτά τα γονίδια μπορεί να είναι αξιοσημείωτος.[51]

Σχήμα 1. Η γενετική του καρκίνου του μαστού.[49]



➤ Οικογενειακό ιστορικό:

Το θετικό οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού σε συγγενή πρώτου βαθμού αποτελεί τεκμηριωμένο παράγοντα κινδύνου. Έτσι, γυναίκες με συγγενή πρώτου βαθμού (μητέρα ή αδελφή) που πάσχει από καρκίνο μαστού, έχουν δύο με τρεις φορές υψηλότερο κίνδυνο να αναπτύξουν καρκίνο του μαστού[52-54]. Η επίπτωση αμφοτερόπλευρου καρκίνου του μαστού αυξάνεται επίσης μεταξύ γυναικών με θετικό οικογενειακό ιστορικό[55].

Οικογενειακά χαρακτηριστικά που συνδέονται με αυξημένη πιθανότητα μετάλλαξης στα BRCA 1 και BRCA 2

Δύο ή περισσότερα μέλη με καρκίνο μαστού κάτω από 50 ετών
Καρκίνος μαστού και ωοθηκών σε μέλη της ίδιας οικογένειας
Καρκίνος μαστού σε άντρα
Ένα ή περισσότερα περιστατικά σε μέλη μιας οικογένειας κάτω από 50 ετών και καταγωγή από Εβραίους Ασkenάζυ

➤ Ατομικό ιστορικό καρκίνου:

Το ατομικό ιστορικό καρκίνου του μαστού αποτελεί επίσης σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ενός νέου δεύτερου καρκίνου στο μαστό [56].

Ατομικά χαρακτηριστικά που συνδέονται με αυξημένη πιθανότητα μετάλλαξης στα BRCA 1 και BRCA 2

Καρκίνος μαστού σε νεαρή ηλικία
Καρκίνος ωοθηκών σε οποιαδήποτε ηλικία
Αμφοτερόπλευρος καρκίνος μαστού
Ιστορικό καρκίνου μαστού και ωοθηκών

➤ Έκθεση σε ακτινοβολία:

Η έκθεση στην ιοντίζουσα ακτινοβολία φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού μέσω της πρόκλησης μεταλλαγών στο σωματικό DNA, ωστόσο, το μέγεθος του κινδύνου είναι μικρής ποσοτικής σημασίας[57]. Η καρκινογενετική δράση της ιοντίζουσας ακτινοβολίας φαίνεται να είναι συχνότερη σε γυναίκες που κατά την εφηβεία τους ή σε νεαρή ηλικία είχαν υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία στη περιοχή του μεσοθωρακίου.

➤ Σωματικό Βάρος:

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[58]. 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 εκτεθειμένοι σε αρσενικές ορμόνες του φύλου κατά την ενδομήτρια ζωή.[59, 60]. Εκτιμάται ότι το 9% των γυναικών με ΚΜ στο Ηνωμένο Βασίλειο συνδέονται με το υπερβολικό σωματικό βάρος [61]. Η αύξηση του λιπώδους ιστού σχετίζεται με υψηλότερα επίπεδα ορμονών του φύλου, τα οποία μπορεί να εξηγήσουν εν μέρει τη σχέση μεταξύ σωματικού λίπους και του κινδύνου καρκίνου του μαστού [62]. 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 [63]. 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-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες με τον υψηλότερο λόγο περιφέρειας μέσης προς περιφέρεια ισχύων (WHR), 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[64, 65].

Παχυσαρκία

Περίπου το 60% των καρκινωμάτων στο μαστό είναι ορμονο-εξαρτώμενα. Κατά τη φάση της εμμηνόπαυσης παρατηρούνται ορμονικές αλλαγές, οι οποίες αποδίδονται σε συγκεκριμένη σωματική και μεταβολική αναδιαμόρφωση, και αντιπροσωπεύουν έναν αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση καρκίνου του μαστού[66]. Η αύξηση του σωματικού βάρους και η παχυσαρκία, που ακολουθούν στην εμμηνόπαυση, έχουν αναγνωρισθεί ως οι πιο σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού στη φάση αυτή[67, 68]. Με βάση τα παραπάνω, έχουν προταθεί διάφορες υποθέσεις με στόχο να εξηγήσουν τη σχέση ανάμεσα στην παχυσαρκία και το μετεμμηνοπαυσιακό καρκίνο του μαστού:

- Η κύρια υπόθεση αφορά στο ότι τα οιστρογόνα του αίματος που προέρχονται από περιφερική αρωματοποίηση των ανδρογόνων είναι υψηλότερα στις παχύσαρκες σε σχέση με τις λεπτές γυναίκες, που βρίσκονται σε εμμηνόπαυση, γεγονός το οποίο σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού [69].
- Μια δεύτερη υπόθεση είναι ότι η παχυσαρκία, καθώς σχετίζεται με το Μεταβολικό Σύνδρομο, έχει σαν αποτέλεσμα αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης και insulin-like growth factor 1 (IGF-1), τα οποία, δρώντας ως μιτογόνα για τα επιθηλιακά κύτταρα του μαστού, διεγείρουν την αύξηση και το νεοπλασματικό εκφυλισμό για τα τελευταία[70].
- Μια τρίτη υπόθεση προτείνει ότι τα λιποκύτταρα και οι αυτοκρινείς, παρακρινείς και ενδοκρινείς δράσεις τους (λεπτίνη, αδιπονεκτίνη, αυξητικός παράγοντας ηπατοκυττάρων, TNF-α, IL-6) βρίσκονται στο κέντρο ενός τέτοιου αιτιοπαθολογικού μηχανισμού (παχυσαρκία και μετεμμηνοπαυσιακός καρκίνος του μαστού) [66, 71]

Το υπερβάλλον σωματικό βάρος και ένα θετικό ενεργειακό ισοζύγιο δημιουργούν μεταβολικό στρες, συμπεριλαμβανομένης της υπερβάλλουσας παραγωγής ενεργών ριζών οξυγόνου (reactive oxygen species-ROS), της υπερινσουλιναϊμίας, της αυξημένης έκκρισης κυτταροκινών από το λιπώδη ιστό και της αυξημένης διαπερατότητας του γαστρεντερικού σωλήνα[72]. Η παραγωγή οιστρογόνων στις γυναίκες πριν την εμμηνόπαυση συμβαίνει κυρίως στις ωοθήκες, ενώ μετά την έναρξη της εμμηνόπαυσης η παραγωγή συνεχίζεται από το λιπώδη ιστό[73].

➤ Κάπνισμα:

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[58]. 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[74]. 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[75], ενώ αυξάνεται αναλογικά με την ποσότητα, τη διάρκεια, και την ηλικία έναρξης του καπνίσματος (ιδιαίτερα αρχίζοντας κάπνισμα πριν από την γέννα του πρώτου παιδιού) [76, 77]. Η επίδραση του καπνίσματος μπορεί να μειωθεί στον προ-εμμηνοπαυσιακό καρκίνο του μαστού και σε μη-παχύσαρκες γυναίκες[77, 78], ή σε γυναίκες χωρίς οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού και σε ER-θετικό καρκίνο του μαστού[79, 80]. Το παθητικό κάπνισμα φάνηκε να μην σχετίζεται με τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού, αν και τα αποτελέσματα είναι συγκεχυμένα[78].

➤ Κατανάλωση οινοπνεύματος:

Η κατανάλωση οινοπνευματωδών ποτών σχετίζεται θετικά με τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού, όπως προκύπτει από τα αποτελέσματα τόσο αναδρομικών όσο και προοπτικών μελετών [81, 82].

➤ Ορμονικοί παράγοντες:

Είναι πλέον γνωστή και καλά μελετημένη η σχέση του καρκίνου του μαστού με την αυξημένη έκθεση στα οιστρογόνα και την προγεστερόνη: όσο πιο πρόωμη η εμφάνιση της εμμήνου ρύσης τόσο μεγαλύτερη η διαβίου έκθεση της γυναίκας στις ορμόνες της αναπαραγωγής και τόσο πιο αυξημένος ο κίνδυνος εκδήλωσης της νόσου, ενώ σε ότι αφορά

την εμμηνόπαυση, η έλευσή της στο 45ο έτος της ηλικίας συνοδεύεται από υποδιπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε σχέση με γυναίκες που παρέμειναν αναπαραγωγικές μέχρι τα 55. Έχει αποδειχτεί ότι πρόωμη εμμηναρχή, σε ηλικία μικρότερη των 12 ετών, συνδυάζεται με αυξημένη επίπτωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού τόσο σε προεμμηνοπαυσιακές όσο και σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες[83] [84, 85]. Η εμμηνόπαυση συνδέεται επίσης σταθερά με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού κατά 3% για κάθε έτος καθυστέρησης της εμμηνόπαυσης[83].

Πολύς λόγος έγινε τις περασμένες δεκαετίες για το ενδεχόμενο η ορμονική υποκατάσταση και η από του στόματος λήψη αντισυλληπτικών να αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού, πράγμα που επιβεβαιώθηκε με μεταanalύσεις και θεωρείται πλέον δεδομένη αυτή η συσχέτιση, μάλιστα η μείωση της χρήσης ορμονικής υποκατάστασης στις Η.Π.Α οδήγησε τα τελευταία χρόνια σε μείωση της εμφάνισης ορμονοευαίσθητων όγκων σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.[61] Οι γυναίκες που λαμβάνουν οιστρογόνα για περισσότερο από 5 έτη, έχουν αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού κατά 35%. Ωστόσο, ο κίνδυνος αυτός μειώνεται προοδευτικά μετά τη διακοπή της θεραπείας και σχεδόν εξουδετερώνεται μετά από διακοπή 5 ετών περίπου[53].

Η τελειόμηνη εγκυμοσύνη μειώνει τον κίνδυνο αυτό μέχρι και 25%, με κάποιους ερευνητές να υποστηρίζουν ότι για κάθε επιπλέον εγκυμοσύνη αυξάνεται περαιτέρω η προστασία έναντι της νόσου[86].

Ωστόσο, πρωταρχικής σημασίας είναι η ηλικία της γυναίκας στην πρώτη της κύηση. Ηλικία της γυναίκας κατά τη πρώτη τελειόμηνη κύηση αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Έτσι, όσο μικρότερη είναι η ηλικία της πρώτης τελειόμηνης κύησης τόσο μικρότερος είναι ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού[87]. Για γυναίκες που η πρώτη τους κύηση συνέβη μετά τα 30 ο κίνδυνος να εμφανίσουν καρκίνο του μαστού είναι από διπλάσιος ως πενταπλάσιος ενώ προστατευτικά για τη μητέρα δρα και ο θηλασμός για μακροχρόνια διαστήματα.

Η ωοθηκεκτομή πριν την ηλικία των 50 ετών προφυλάσσει από τον κίνδυνο του καρκίνου του μαστού, ακόμα και σε φορείς των μεταλλάξεων BRCA1 και 2.[74] Οι γυναίκες που λαμβάνουν οιστρογόνα για περισσότερο από 5 έτη, έχουν αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού κατά 35%. Ωστόσο, ο κίνδυνος αυτός μειώνεται προοδευτικά μετά τη διακοπή της θεραπείας και σχεδόν εξουδετερώνεται μετά από διακοπή 5 ετών περίπου[88].

➤ Προκαρκινικές βλάβες:

Με τον όρο καλοήθους νόσος του μαστού καλύπτεται ένα φάσμα αλλοιώσεων υπερπλαστικών και μη. Για τις μη υπερπλαστικές βλάβες δεν έχει βρεθεί συσχέτιση με τον καρκίνο του μαστού, σε αντίθεση με την άτυπη υπερπλασία που αυξάνει στο τετραπλάσιο την πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου μαστού. Βλάβες στο μαζικό αδένα, όπως η υπερπλασία των πόρων, η σκληρυντική αδένωση, η άτυπη υπερπλασία των πόρων ή των λοβίων φαίνεται ότι μπορεί να αυξάνουν τον κίνδυνο μελλοντικής ανάπτυξης διηθητικού καρκίνου[89-91].

➤ Εξωγενείς ορμόνες:

Αμφιλεγόμενο θέμα αποτελεί το αν η χρήση αντισυλληπτικών δισκίων αυξάνει το κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού αν και φαίνεται ότι η πρόσφατη ή η σύγχρονη με τη διάγνωση της νόσου χρήση αντισυλληπτικών αυξάνει ελαφρά το κίνδυνο[92, 93].

➤ Θηλασμός:

Ο θηλασμός φαίνεται να προσφέρει προστασία στην εμφάνιση καρκίνου του μαστού αλλά η δράση του περιορίζεται στον προεμμηνοπαυσιακό καρκίνο[94].

➤ Φυσική δραστηριότητα:

Τα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας αποτέλεσαν ακόμα ένα παράγοντα μελέτης, με τα αποτελέσματα να δείχνουν ότι μια μέτρια έως έντονη φυσική δραστηριότητα σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού σε προ-εμμηνοπαυσιακές και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Υπάρχουν στοιχεία που αποδεικνύουν ότι οι αλλαγές στον τρόπο ζωής μπορούν να αλλάξουν τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού. Καταρχάς, τα ποσοστά εμφάνισης καρκίνου του μαστού ποικίλλουν ευρέως ανά τις γεωγραφικές περιοχές στον κόσμο. Δεύτερον, οι ενδοχώριες αλλαγές κατά τη διάρκεια των χρόνων, έχουν χαρακτηριστεί από τις μεγάλες αλλαγές στη συμπεριφορά, στον τρόπο ζωής και την κατάσταση υγείας του πληθυσμού. Τρίτον, πειραματόζωα και ανθρώπινα μοντέλα παρέχουν την επιβεβαίωση των αισθητών επιπτώσεων των διάφορων συμπεριφορών τρόπου ζωής στη βιολογία του μαστού[95]. Μια μελέτη αποτίμησε τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε σχέση με τη σωματική δραστηριότητα καθόλη τη διάρκεια ζωής. Αυτή η μελέτη κυρίως των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών επιβεβαίωσε ότι η σωματική δραστηριότητα συνδέεται με μια μείωση στον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Η έντονη και η μέτρια σωματική δραστηριότητα, εμφανίστηκαν να είναι προστατευτικές. Οι πιο αδύνατες γυναίκες

εμφανίστηκαν να συνδέονται με έναν χαμηλότερο κίνδυνο με τη σωματική δραστηριότητα από τις πιο παχύσαρκες γυναίκες. Η σωματική δραστηριότητα σε οποιαδήποτε περίοδο ζωής, παρά κατά τη διάρκεια μιας συγκεκριμένης περιόδου, εμφανίστηκε να είναι σχετική, υπονοώντας ότι οι γυναίκες που αρχίζουν σωματική δραστηριότητα στις πιο μεγαλύτερες ηλικίες μπορούν ακόμα να ωφεληθούν από τις προσπάθειές τους[96, 97]. Η πλειοψηφία των δημοσιευμένων μελετών, παρουσίασε σαφή ένδειξη ενός χαμηλότερου κινδύνου για τον καρκίνο του μαστού στις γυναίκες που ταξινομήθηκαν στα πιο υψηλά επίπεδα σωματικής δραστηριότητας. Η μείωση του κινδύνου κυμάνθηκε από 10%-70% για τις πιο ενεργές γυναίκες και, κατά μέσον όρο, ήταν 30%-40% χαμηλότερη για τις γυναίκες που ασκούνταν για 3-4 ώρες την εβδομάδα σε μέτριο έως έντονο επίπεδο[98, 99]. Έχουν υπάρξει δύο αναφορές από το Nurse's Health Study: η μια εξέτασε την σωματική δραστηριότητα που αναφέρθηκε σε μόνο ένα χρονικό σημείο και η άλλη εξέτασε επαναλαμβανόμενες μετρήσεις της δραστηριότητας σε διάφορα χρονικά σημεία κατά τη διάρκεια του επανέλεγχου[100, 101]. Ενώ πρώτα δεν βρήκαν καμία σχέση μεταξύ της σωματικής δραστηριότητας και στον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού, τελευταία διαπίστωσαν ότι οι γυναίκες που συμμετείχαν σε έναν μέσο όρο 7 ή περισσότερων ωρών την εβδομάδα σε σωματική δραστηριότητα είχαν μια 18% χαμηλότερη πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού από τις γυναίκες που συμμετείχαν λιγότερο από 1 ώρα την εβδομάδα σε τέτοιες δραστηριότητες[102].

➤ Πυκνότητα των μαστών κατά την μαστογραφία:

Οι διάφορες μαστογραφικές απεικονίσεις φαίνεται να σχετίζονται με την πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου του μαστού. 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. Επίσης, ο μαστός γυναικών που πάσχουν από τη συγκεκριμένη νόσο, συχνά εμφανίζει μια μέτρια ή έντονη ίνωση του μαστικού στρώματος, που αυξάνει τον κίνδυνο[103]. 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 [104,

105]. Μεταanalύσεις έχουν δείξει ότι ο κίνδυνος εμφάνισης της νόσου μειώθηκε κατά 7% για κάθε τέκνο. 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. Ο αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του μαστού σε γυναίκες με πυκνούς μαστούς στη μαστογραφία είναι γενετικά καθορισμένος, όπως φάνηκε σε μελέτη με δίδυμες στην Αυστραλία[106].

1.5 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Επιδημιολογία του Καρκίνου: Ο καρκίνος αποτελεί την πρώτη αιτία θανάτου στις οικονομικά ανεπτυγμένες χώρες και την δεύτερη αιτία θανάτου στις αναπτυσσόμενες χώρες. Ωστόσο, στις δεύτερες, οι περιπτώσεις καρκίνου αυξάνονται σαν αποτέλεσμα της γήρανσης αλλά και της αύξησης του αριθμού του πληθυσμού παράλληλα με την υιοθέτηση ενός τρόπου ζωής που ευνοεί την ανάπτυξη της νόσου και χαρακτηρίζεται ανάμεσα σε άλλα από το κάπνισμα, τη φυσική αδράνεια και τις «δυτικού τύπου» δίαιτες. Σε παγκόσμιο επίπεδο οι νέες περιπτώσεις καρκίνου υπολογίζονται στα 12,7 εκατομμύρια, ενώ οι θάνατοι που αποδίδονται στη νόσο ανέρχονται στα 7,6 εκατομμύρια σύμφωνα με τα αντίστοιχα δεδομένα του 2008. Από τις παραπάνω περιπτώσεις το 56% των νέων περιπτώσεων και το 64% των θανάτων αφορούν στις οικονομικά αναπτυσσόμενες χώρες. Οι τύποι καρκίνου που εμφανίζονται πιο συχνά διαφέρουν ανάλογα με το φύλο (άνδρες και γυναίκες) και τη γεωγραφική περιοχή (ανεπτυγμένες και αναπτυσσόμενες χώρες). Συγκεκριμένα, στις γυναίκες η πιο συχνή διάγνωση αφορά στον καρκίνο του μαστού παγκόσμια, ενώ στους άνδρες πιο συχνά αναφέρεται καρκίνος στον πνεύμονα (αναπτυσσόμενες χώρες) και καρκίνος στον προστάτη (ανεπτυγμένες χώρες)[107, 108].

WORLD	Male	Female	Both sexes
Population (thousands)	3414566	3358715	6773281
Number of new cancer cases (thousands)	6617.8	6044.7	12662.6
Age-standardised rate (W)	202.8	164.4	180.8
Risk of getting cancer before age 75 (%)	21.1	16.5	18.6
Number of cancer deaths (thousands)	4219.6	3345.2	7564.8
Age-standardised rate (W)	127.9	87.2	105.6
Risk of dying from cancer before age 75 (%)	13.4	9.1	11.1
5- year prevalent cases, adult population	13514.9	15288.3	28803.2

(thousands)

Proportion (per 100,000) 550.6 620.8 585.8
5 most frequent cancers (ranking defined by total number of cases)

Lung	Breast	Lung
Prostate	Colorectum	Breast
Colorectum	Cervix	Colorectum
Stomach	Uteri	Stomach
Liver	Lung	Prostate
	Stomach	

(WHO, International Agency for Research for Cancer)

Επιδημιολογία του καρκίνου του μαστού

1.5.1 Στον κόσμο

Ο καρκίνος του μαστού είναι ο πιο συχνά διαγνωσμένος καρκίνος καθώς και η κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο στις γυναίκες σε παγκόσμιο επίπεδο ενώ στο σύνολο όλων των τύπων καρκίνου και για τα δύο φύλα κατατάσσεται δεύτερος (10,9%). Αφορά στο 23% (1,38 εκατομμύρια) των νέων περιπτώσεων καρκίνου και στο 14% (458400) του συνόλου των θανάτων από καρκίνο στις γυναίκες, σύμφωνα με τα δεδομένα του 2008. Γενικά, η επίπτωση του συγκεκριμένου τύπου καρκίνου είναι υψηλή στις χώρες της Δυτικής και Βόρειας Ευρώπης, στην Αυστραλία/Νέα Ζηλανδία και στη Βόρεια Αμερική, ενδιάμεση στη Νότια Αμερική, στην Καραϊβική και τη Βόρεια Αμερική και, τέλος, χαμηλή στην υποσαχάρια Αφρική και την Ασία. Οι διαφοροποιήσεις στην επίπτωση και τη θνησιμότητα ανάμεσα σε διαφορετικές χώρες αντανακλούν τις τοπικές διαφορές σε ορμονικούς και αναπαραγωγικούς παράγοντες καθώς και την διαθεσιμότητα των υπηρεσιών ανίχνευσης και θεραπείας[107] [108].

Cancer	Incidence			Mortality			5-year prevalence		
	Number	(%)	ASR (W)	Number	(%)	ASR (W)	Number	(%)	Prop.
Lip, oral cavity	92524	1.5	2.5	44545	1.3	1.2	209581	1.4	8.5
Nasopharynx	26589	0.4	0.8	15625	0.5	0.4	68975	0.5	2.8
Other pharynx	28034	0.5	0.8	19092	0.6	0.5	59008	0.4	2.4
Oesophagus	155400	2.6	4.2	130526	3.9	3.4	146438	1.0	5.9

Stomach		348571	5.8	9.1	273489	8.2	6.9	548134	3.6	22.3
Colorectum		571204	9.4	14.6	288654	8.6	7.0	1495468	9.8	60.7
Liver		226312	3.7	6.0	217592	6.5	5.7	180006	1.2	7.3
Gallbladder		86828	1.4	2.2	66638	2.0	1.7	99206	0.6	4.0
Pancreas		133825	2.2	3.3	128292	3.8	3.1	80495	0.5	3.3
Larynx		21026	0.3	0.6	11556	0.3	0.3	59131	0.4	2.4
Lung		515999	8.5	13.5	427586	12.8	10.9	555797	3.6	22.6
Melanoma of skin		97820	1.6	2.7	20512	0.6	0.5	370814	2.4	15.1
Breast		1384155	22.9	38.9	458503	13.7	12.4	5189028	33.9	210.7
Cervix uteri		530232	8.8	15.2	275008	8.2	7.8	1555341	10.2	63.2
Corpus uteri		288387	4.8	8.2	73854	2.2	1.9	1097620	7.2	44.6
Ovary		224747	3.7	6.3	140163	4.2	3.8	549850	3.6	22.3
Kidney		104363	1.7	2.8	44349	1.3	1.1	277559	1.8	11.3
Bladder		88315	1.5	2.2	37974	1.1	0.9	268292	1.8	10.9
Brain, nervous System		111098	1.8	3.1	77629	2.3	2.2	145212	0.9	5.9
Thyroid		163968	2.7	4.7	24177	0.7	0.6	667377	4.4	27.1
Hodgkin lymphoma		27654	0.5	0.8	11646	0.3	0.3	81808	0.5	3.3
Non-Hodgkin lymphoma		156695	2.6	4.2	82115	2.5	2.1	344983	2.3	14.0
Multiple myeloma		47903	0.8	1.2	34658	1.0	0.9	98276	0.6	4.0
Leukaemia		154978	2.6	4.3	113606	3.4	3.1	221120	1.4	9.0

All cancers excl. non-melanoma skin Cancer 6044710 100.0 164.4 3345176 100.0 87.2 15288300 100.0 620.8

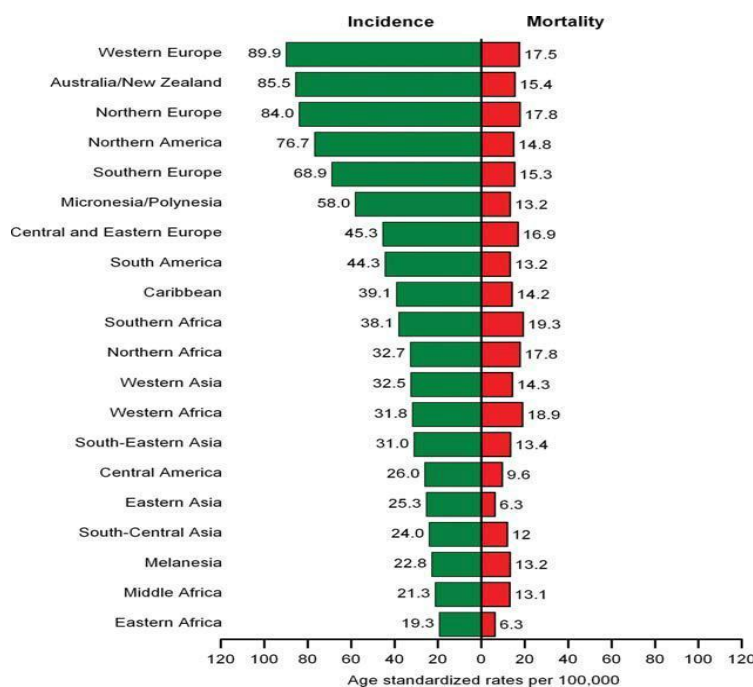
Incidence and mortality data for all ages. 5-year prevalence for adult population only. ASR(W) and proportions per 100,000

(WHO, International Agency for Research for Cancer)

Η επίπτωση του καρκίνου του μαστού είναι 28% (450322 από τις νέες περιπτώσεις καρκίνου) ενώ η θνησιμότητα είναι 17% (139829 θάνατοι από το συγκεκριμένο τύπο

καρκίνου στο σύνολο των θανάτων από καρκίνο) (WHO, International Agency for Research for Cancer).

Ο καρκίνος του μαστού για τις γυναίκες και του πνεύμονα για τους άντρες είναι οι πιο συχνοί διαγνωσθέντες καρκίνοι και η πρώτη αιτία θανάτου για το κάθε φύλο τόσο στις αναπτυγμένες όσο και στις αναπτυσσόμενες χώρες. Υπολογίζεται ότι ο καρκίνος του μαστού αποτελεί το 23%(1,38 εκατομμύρια) των νέων περιπτώσεων καρκίνου και το 14% (458.400) των συνολικών θανάτων από καρκίνο το 2008. Περίπου οι μισές περιπτώσεις καρκίνου του μαστού και το 60 % των θανάτων από καρκίνο του μαστού υπολογίζεται ότι συμβαίνουν στις οικονομικά αναπτυσσόμενες χώρες (691.300 νέες περιπτώσεις και 268.900 θάνατοι). Γενικά, τα ποσοστά επίπτωσης είναι υψηλά στις δυτικές κοινωνίες, στη Βόρεια Ευρώπη, Αυστραλία, Νέα Ζηλανδία και Βόρεια Αμερική ενώ στη Νότια Αμερική στην Καραβική και στη Βόρεια Αφρική είναι μεσαίου επιπέδου. Τέλος τα ποσοστά επίπτωσης είναι χαμηλά στην υπόλοιπη Αφρική και Ασία.



Age-Standardized Breast Cancer Incidence and Mortality-Rates by World Area. Source: GLOBOCAN 2008

Στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής κάθε έτος εμφανίζονται 200.000 νέες υποθέσεις καρκίνου του μαστού[109]. Στο Ηνωμένο Βασίλειο όπου η θνησιμότητα και η επίπτωση σύμφωνα με την ηλικία είναι η υψηλότερη στον κόσμο, η επίπτωση μεταξύ των γυναικών ηλικίας 50 ετών προσεγγίζει 2 ανά 1000 γυναίκες ετησίως και η ασθένεια είναι η μόνη πιο

κοινή αιτία θανάτου μεταξύ των γυναικών ηλικίας 40-50 ετών, αποτελώντας την πέμπτη αιτία θανάτων σε αυτή την ηλικία. Υπάρχουν περισσότεροι από 14.000 θάνατοι κάθε έτος και η επίπτωση αυξάνεται ιδιαίτερα μεταξύ των γυναικών ηλικίας 50 -64 ,πιθανόν λόγω της εξέτασης μαστού σε αυτή την ηλικία. Η πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε μια γυναίκα 25 ετών είναι μόνο μια στις 19.608 και σε μια γυναίκα 45 ετών είναι 1 στις 93. Στην πραγματικότητα το 80 % των περιπτώσεων καρκίνου εντοπίζεται σε γυναίκες μεγαλύτερες από 50 ετών[110].

Μια σύγκριση των στοιχείων καρκίνου του μαστού ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή παρουσιάζει τεράστιες παραλλαγές και στην επίπτωση και στα ποσοστά θνησιμότητας ,με διαφορές που παρατηρούνται μεταξύ του χαμηλού κινδύνου και του υψηλού κινδύνου περιοχών[111]. Οι εντυπωσιακές γεωγραφικές διαφορές στην εμφάνιση καρκίνου του μαστού μπορεί να οφείλονται σε διαφορές στον τρόπο ζωής μεταξύ των πληθυσμών ,σε περιβαλλοντικές εκθέσεις,συμπεριλαμβανομένης και της διατροφής. Οι αποδημητικές μελέτες έχουν διαπιστώσει αύξηση ποσοστών καρκίνου του μαστού στα πρόσωπα που κινούνται από μια περιοχή με χαμηλή επίπτωση σε μια περιοχή με υψηλή εμφάνιση καρκίνου του μαστού. Τα υψηλότερα ποσοστά ,συγκριτικά με τη χώρα της προέλευσης έχουν διαπιστωθεί μεταξύ των μεταναστών (μετά από περίπου 15 χρόνια στην καινούρια χώρα) και μεταξύ των απογόνων τους[112].

Νεότερα κατοχυρωμένα δεδομένα:

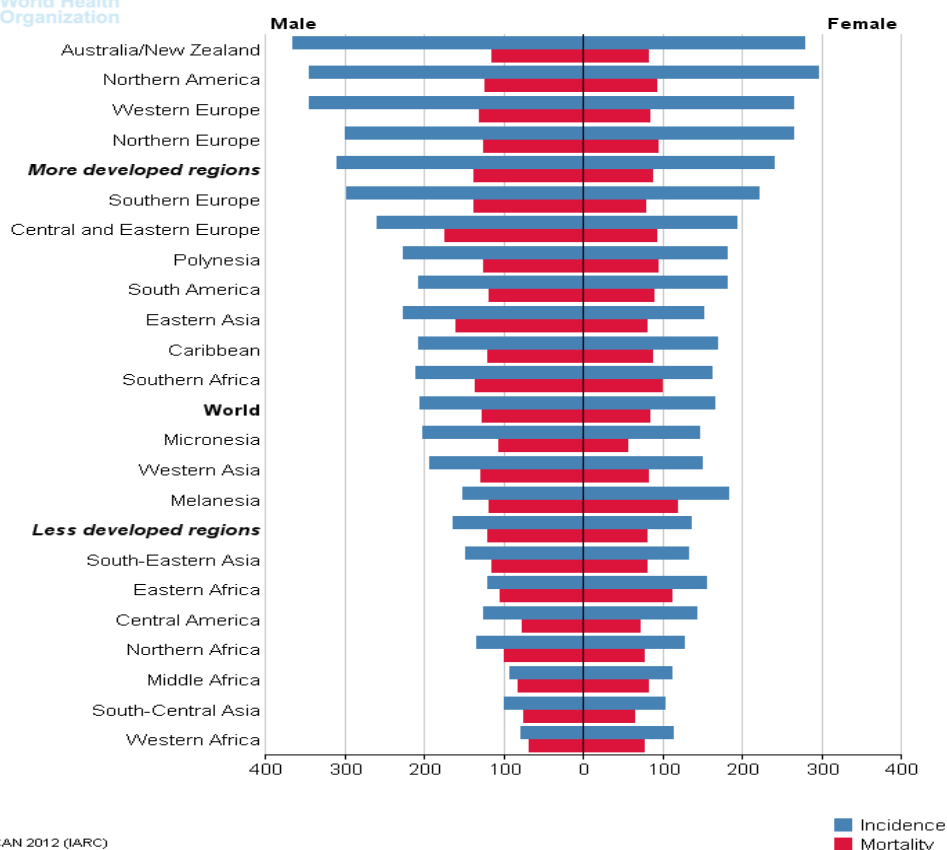
Το 2012, τα νέα περιστατικά καρκίνου αγγίζουν παγκοσμίως τα 14,1 εκατομμύρια. Από αυτά τα περιστατικά, οι θάνατοι από οποιαδήποτε μορφή καρκίνου αγγίζουν τα 8,2 εκατομμύρια, ενώ 32,6 εκατομμύρια άνθρωποι έχουν 5ετή επιβίωση από τη στιγμή της διάγνωσης από καρκίνο. Το 57% των νέων περιπτώσεων (8 εκατομμύρια), το 65% (5,3 εκ) των θανάτων από καρκίνο και το 48% (15,6 εκ) των περιστατικών 5ετούς επιβίωσης εμφανίζονται στις λιγότερο αναπτυγμένες χώρες του κόσμου. Το συνολικό ποσοστό εμφάνισης καρκίνου με βάση την ηλικία είναι κατά 25% υψηλότερο στους άνδρες από ότι στις γυναίκες με αναλογία 205 και 165 ανά 100,000 περιστατικά αντίστοιχα. Τα ποσοστά εμφάνισης καρκίνου στους άνδρες παρουσιάζουν μεγάλη διακύμανση αγγίζοντας τα 79 περιστατικά ανά 100.000 στη Δυτική Αφρική κατ τα 365 περιστατικά ανά 100.000 στην Αυστραλία / Νέα Ζηλανδία (με τα υψηλότερα ποσοστά να είναι αυτά του καρκίνου του προστάτη. Υπάρχει μικρότερη απόκλιση στα ποσοστά εμφάνισης καρκίνου στις γυναίκες μεταξύ των διάφορων χωρών, ποσοστά που κυμαίνονται μεταξύ των 103 περιστατικών ανά 100.000 στη Νότια και Κεντρική Ασία έως 295 περιστατικά

ανά 100.000 στη Βόρεια Αμερική. Ο αριθμός των νέων περιστατικών καρκίνου αναμένεται να αυξηθεί κατά 70% τις επόμενες 2 δεκαετίες. Αναφορικά με τη θνησιμότητα, υπάρχει λιγότερη περιφερειακή μεταβλητότητα από ό, τι για την εμφάνιση καρκίνου, με τα ποσοστά να είναι 15% υψηλότερα σε πιο ανεπτυγμένες χώρες από ό, τι στις λιγότερο ανεπτυγμένες περιφέρειες στους άνδρες και 8% υψηλότερα στις γυναίκες[113, 114].

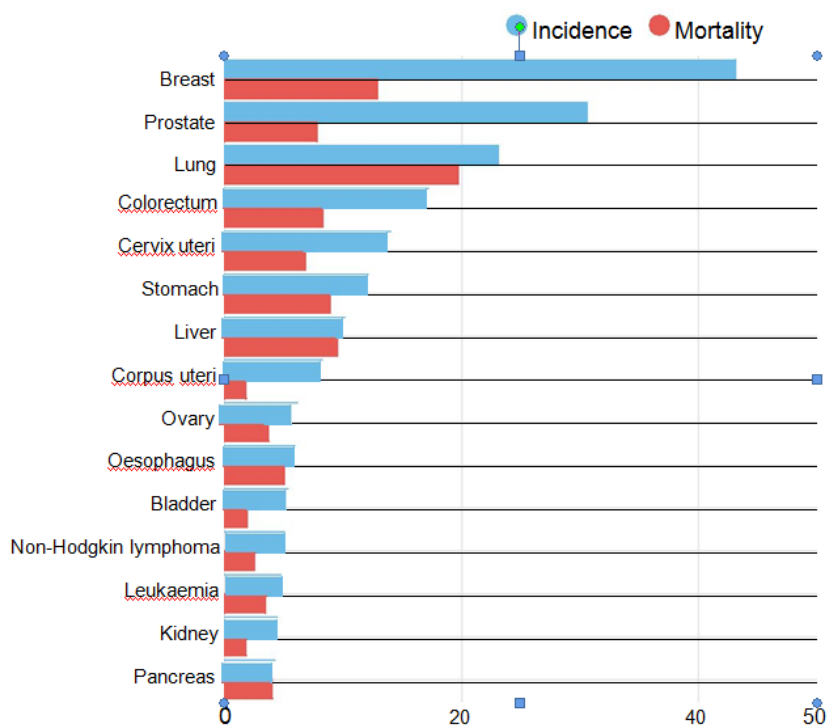
Στους άνδρες, τα ποσοστά είναι υψηλότερα στην Κεντρική και Ανατολική Ευρώπη (173 ανά 100.000) και χαμηλότερα στη Δυτική Αφρική (69 ανά 100.000). Σε αντίθεση, τα υψηλότερα ποσοστά στις γυναίκες είναι στην Μελανησία (119 ανά 100.000) και την Ανατολική Αφρική (111 ανά 100.000) και χαμηλότερα στην Κεντρική Αμερική (72 ανά 100.000) και τη Νότια και Κεντρική (65 ανά 100.000) Ασία[113].

All Cancers (excluding non-melanoma skin cancer)
Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012

Estimated numbers (thousands)	Men			Women			Both sexes		
	Cases	Deaths	5-year prev.	Cases	Deaths	5-year prev.	Cases	Deaths	5-year prev.
World	7410	4653	15296	6658	3548	17159	14068	8202	32455
More developed regions	3227	1592	8550	2827	1287	8274	6054	2878	16823
Less developed regions	4184	3062	6747	3831	2261	8885	8014	5323	15632
WHO Africa region (AFRO)	265	205	468	381	250	895	645	456	1363
WHO Americas region (PAHO)	1454	677	3843	1429	618	4115	2882	1295	7958
WHO East Mediterranean region (EMRO)	263	191	461	293	176	733	555	367	1194
WHO Europe region (EURO)	1970	1081	4791	1744	852	4910	3715	1933	9701
WHO South-East Asia region (SEARO)	816	616	1237	908	555	2041	1724	1171	3278
WHO Western Pacific region (WPRO)	2642	1882	4493	1902	1096	4464	4543	2978	8956
IARC membership (24 countries)	3689	1900	9193	3349	1570	9402	7038	3470	18595
United States of America	825	324	2402	779	293	2373	1604	617	4775
China	1823	1429	2496	1243	776	2549	3065	2206	5045
India	477	357	665	537	326	1126	1015	683	1790
European Union (EU-28)	1430	716	3693	1206	561	3464	2635	1276	7157



ESTIMATED AGE-STANDARDISED RATE (WORLD) INCIDENCE AND MORTALITY RATES: BOTH SEXES



	Male	Female	Both sexes
Population	3 557 717 248	3 496 728 832	7 054 446 080
Number of new cancer cases	7 410 376	6 657 518	14 067 894
Age-standardized incidence rate (World)	204.9	165.2	182.0
Risk of getting cancer before the age of 75 years (%)	21.0	16.4	18.5
Number of cancer deaths	4 653 385	3 548 190	8 201 575
Age-standardized mortality rate (World)	126.3	82.9	102.4
Risk of dying from cancer before the age of 75 years (%)	12.7	8.4	10.5
5-year prevalent cases, adult population	15 296 119	17 159 060	32 455 179
Prevalence rate (per 100 000 adults)	589.4	660.5	625.0

Ο καρκίνος του μαστού είναι η δεύτερη πιο κοινή μορφή καρκίνου στον κόσμο και, με μεγάλη διαφορά, η συχνότερη μορφή καρκίνου μεταξύ των γυναικών αγγίζοντας τις 1.670.000 νέες περιπτώσεις καρκίνου που διαγνώστηκαν το 2012 (25% όλων των καρκίνων). Είναι η πιο κοινή μορφή καρκίνου στις γυναίκες τόσο στις περισσότερες και λιγότερο ανεπτυγμένες περιοχές με ελαφρώς περισσότερες περιπτώσεις σε λιγότερο ανεπτυγμένες (883.000 περιπτώσεις) από ό, τι στις πιο ανεπτυγμένες (794.000) περιοχές. Τα ποσοστά εμφάνισης ποικίλουν σχεδόν τέσσερις φορές σε όλες τις περιοχές του κόσμου, με ποσοστά που κυμαίνονται από 27 ανά 100.000 στη Μέση Αφρική και την Ανατολική Ασία έως 92 στη Βόρεια Αμερική. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO), ο καρκίνος του μαστού στις γυναίκες το 2012 υπολογίζεται ότι έχει οδηγήσει σε 522.000 θανάτους παγκοσμίως.

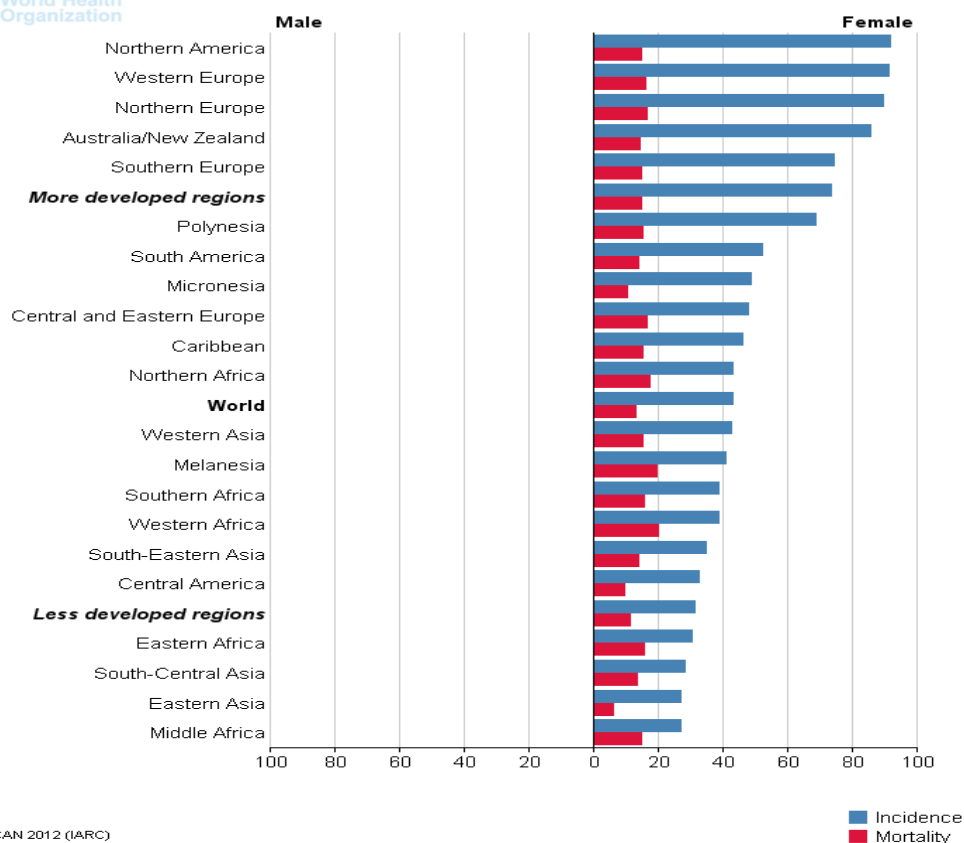
Ο καρκίνος του μαστού κατατάσσεται ως η πέμπτη αιτία θανάτου από καρκίνο συνολικά (522.000 θάνατοι) και ενώ είναι η πιο συχνή αιτία θανάτου από καρκίνο στις γυναίκες στις λιγότερο αναπτυγμένες περιφέρειες (324.000 θάνατοι, 14,3% του συνόλου), είναι πλέον η δεύτερη αιτία θανάτου από καρκίνο στις πιο ανεπτυγμένες περιφέρειες (198.000 θάνατοι, 15,4%) μετά τον καρκίνο του πνεύμονα. Το εύρος των ποσοστών θνησιμότητας μεταξύ των περιφερειών του κόσμου είναι μικρότερο από εκείνο για την επίπτωση λόγω της ευνοϊκότερης επιβίωση του καρκίνου του μαστού σε ανεπτυγμένες περιφέρειες, με ποσοστά που κυμαίνονται από 6 ανά 100.000 στην Ανατολική Ασία έως 20 ανά 100.000 στη Δυτική Αφρική[115].

Breast Cancer

Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012

Estimated numbers (thousands)	Cases	Deaths	5-year prev.
World	1671	522	6232
More developed regions	788	198	3201
Less developed regions	883	324	3032
WHO Africa region (AFRO)	100	49	318
WHO Americas region (PAHO)	408	92	1618
WHO East Mediterranean region (EMRO)	99	42	348
WHO Europe region (EURO)	494	143	1936
WHO South-East Asia region (SEARO)	240	110	735
WHO Western Pacific region (WPRO)	330	86	1276
IARC membership (24 countries)	935	257	3591
United States of America	233	44	971
China	187	48	697
India	145	70	397
European Union (EU-28)	362	92	1444

International Agency for Research on Cancer



Data source GLOBOCAN2012. Graph production: cancer today (<http://gco.iarc.fr/today>)

International Agency for Research on Cancer



1.5.2 Στην Ευρώπη

Από το 1986 έως το 2006, παρατηρήθηκε μια μέση μείωση της τάξης του 19% στη θνησιμότητα από τον καρκίνο του μαστού, που κυμαίνεται από μείωση 45% στην Ισλανδία μέχρι μείωση 17% στη Ρουμανία. Συγκεκριμένα, η θνησιμότητα μειώθηκε περισσότερο από 20 % σε 15 χώρες. Στην Αγγλία και την Ουαλία, στη Βόρεια Ιρλανδία και τη Σκωτία παρατηρήθηκε η δεύτερη, τρίτη και τέταρτη μεγαλύτερη μείωση αντίστοιχα. Αντίθετα, στη Γαλλία, τη Φινλανδία και τη Σουηδία παρατηρήθηκαν μικρότερες μειώσεις. Στις χώρες της Κεντρικής Ευρώπης η θνησιμότητα δεν μειώθηκε ή μπορεί και να αυξήθηκε με το πέρασμα των χρόνων. Στις γυναίκες ηλικίας μικρότερης από τα 50 έτη παρατηρήθηκαν οι μεγαλύτερες μειώσεις στη θνησιμότητα. Συμπερασματικά οι μεγαλύτερες μειώσεις στη θνησιμότητα παρατηρήθηκαν σε χώρες όπου τα αντίστοιχα επίπεδα ήταν υψηλά μέχρι τα τέλη της δεκαετίας του '80 και στη συνέχεια οι χώρες αυτές συμμετείχαν ενεργά σε εθνικά προγράμματα ελέγχου και από την δεκαετία του '90 υιοθέτησαν και παρείχαν εύκολη πρόσβαση σε νέες θεραπείες και αναδιάρθρωσαν τις ιατρικές υπηρεσίες (εξειδικευμένες κλινικές για το μαστό, διεπιστημονική διαχείριση)[116].

Estimated numbers (thousands)	Cases	Deaths	5-year prev.
World	1384	458	5189
More developed regions	692	189	2808
Less developed regions	691	269	2380
WHO Africa region (AFRO)	68	37	216
WHO Americas region (PAHO)	320	82	1272
WHO East Mediterranean region (EMRO)	61	31	215

WHO Europe region (EURO)	450	139	1770
WHO South-East Asia region (SEARO)	203	93	630
WHO Western Pacific region (WPRO)	279	73	1081
IARC membership (22 countries)	740	214	2865
United States of America	182	40	761
China	169	44	631
India	115	53	315
European Union (EU-27)	332	89	1329

(WHO, International Agency for Research for Cancer)

1.5.3 Στην Ελλάδα

Όσον αφορά στα δεδομένα του 2008 για την Ελλάδα, αυτά διαμορφώνονται ως εξής: Η επίπτωση της νόσου είναι 27,2 % και αντιστοιχεί σε 4349 από τις νέες περιπτώσεις καρκίνου, ενώ η θνησιμότητα ισούται με 18,2 % και μεταφράζεται σε 1927 θανάτους που αποδίδονται στο συγκεκριμένο τύπο καρκίνου στο σύνολο των θανάτων από καρκίνο (WHO, International Agency for Research for Cancer). Κατά το χρονικό διάστημα 1986-2006 παρατηρήθηκε συνολική αύξηση της μέσης θνησιμότητας από τον καρκίνο του μαστού κατά 1,4% (ο μέσος ρυθμός θνησιμότητας το 1987-9 ήταν 21,9 θάνατοι ανά 100000 γυναίκες και αυξήθηκε στους 22,2 θανάτους ανά 100000 γυναίκες το 2004-6). Αναφορικά με τον διαχωρισμό σε ηλικιακές ομάδες, συνολικά παρουσιάστηκε αύξηση της θνησιμότητας της τάξης του 80,2 % σε ηλικίες μεγαλύτερες των 70 ετών, ενώ σε ηλικίες μικρότερες των 50 ετών και σε μέσες ηλικίες 50-69 παρατηρήθηκαν μειώσεις στη θνησιμότητα σε ποσοστά 40,6% και 17,8 % αντίστοιχα[116].

GREECE	Male	Female	Both sexes
Population (thousands)	5519	5617	11137
Number of new cancer cases (thousands)	21.1	16.0	37.1
Age-standardised rate (W)	190.1	136.2	160.0
Risk of getting cancer before age 75 (%)	19.0	13.0	15.8
Number of cancer deaths (thousands)	16.6	10.6	27.2

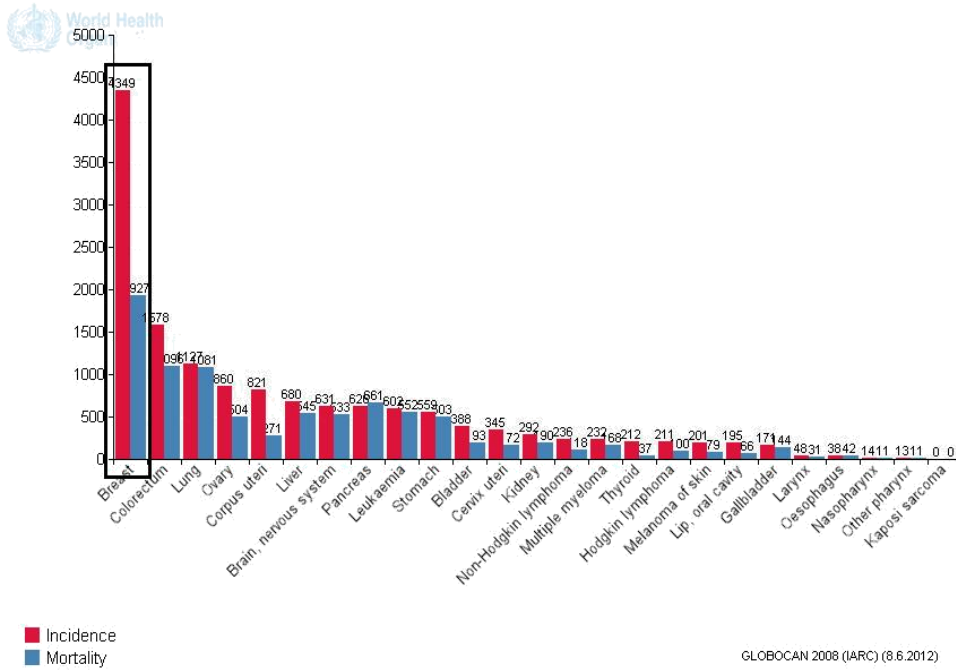
Age-standardised rate (W)	139.1	74.9	104.2
Risk of dying from cancer before age 75 (%)	14.0	7.1	10.3
5-year prevalent cases, adult population (thousands)	45.1	43.6	88.8
Proportion (per 100,000)	959.1	900.1	929.1
5 most frequent cancers (ranking defined by total number of cases) (WHO, International Agency for Research for Cancer)		Breast	
		Colorectum	
	Lung	Lung	Lung
	Prostate	Ovary	Breast
	Bladder	Corpus	Colorectum
	Colorectum	utery	Prostate
	Liver		liver

Cancer	Incidence			Mortality			5-year prevalence		
	Number	(%)	ASR (W)	Number	(%)	ASR (W)	Number	(%)	Prop.
Lip, oral cavity	195	1.2	1.3	66	0.6	0.4	509	1.2	10.5
Nasopharynx	14	0.1	0.1	11	0.1	0.1	40	0.1	0.8
Other pharynx	13	0.1	0.1	11	0.1	0.1	29	0.1	0.6
Oesophagus	38	0.2	0.2	42	0.4	0.2	36	0.1	0.7
Stomach	559	3.5	4.0	503	4.7	3.4	951	2.2	19.6
Colorectum	1578	9.9	11.0	1096	10.3	6.6	4445	10.2	91.7

Liver	680	4.3	4.3	545	5.1	3.3	710	1.6	14.6
Gallbladder	171	1.1	1.2	144		0.9	166	0.4	3.4
Pancreas	626	3.9	4.4	661	6.2	4.4	355	0.8	7.3
Larynx	48	0.3	0.3	31	0.3	0.2	192	0.4	4.0
Lung	1127	7.0	9.5	1081	10.2	8.5	1316	3.0	27.1
Melanoma of skin	201	1.3	2.0	79	0.7	0.7	786	1.8	16.2
Breast	4349	27.2	41.4	1927	18.2	14.9	17476	40.1	360.4
Cervix uteri	345	2.2	4.1	172	1.6	1.6	1205	2.8	24.9
Corpus uteri	821	5.1	6.9	271	2.6	1.8	3139	7.2	64.7
Ovary	860	5.4	8.1	504	4.8	4.0	2068	4.7	42.6
Kidney	292	1.8	2.3	190	1.8	1.2	864	2.0	17.8
Bladder	388	2.4	2.7	193	1.8	1.0	1352	3.1	27.9
Brain, nervous System	631	3.9	6.4	533	5.0	4.6	581	1.3	12.0
Thyroid	212	1.3	2.8	37	0.3	0.3	863	2.0	17.8
Hodgkin lymphoma	211	1.3	2.2	100	0.9	0.7	642	1.5	13.2
Non-Hodgkin lymphoma	236	1.5	2.1	118	1.1	0.9	640	1.5	13.2
Multiple myeloma	232	1.5	1.4	168	1.6	1.0	564	1.3	11.6
Leukaemia	602	3.8	5.1	552	5.2	3.7	1254	2.9	25.9
All cancers excl. non-melanoma skin	16035	100.2	136.2	10619	100.2	74.9	43650	100.1	900.1

Incidence and mortality data for all ages. 5-year prevalence for adult population only. ASR(W) and proportions per 100,000. (WHO, International Agency for Research for Cancer)

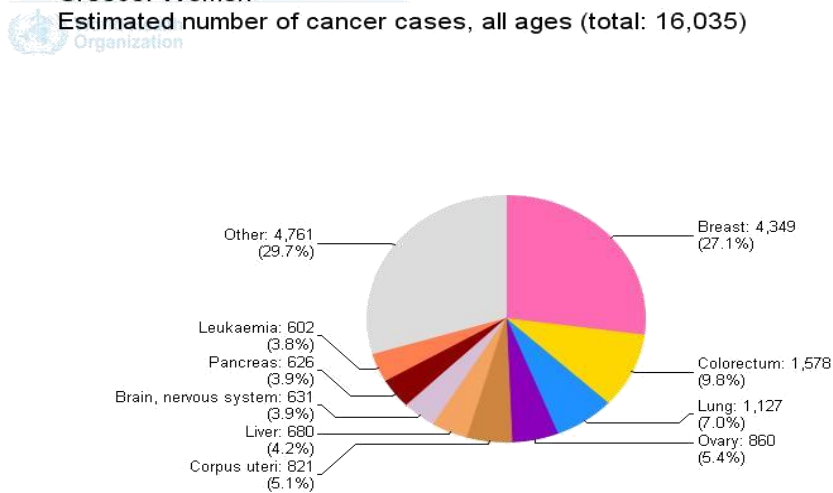
International Agency for Research on Cancer **Greece: Women, all ages**



(WHO, International Agency for Research for Cancer).

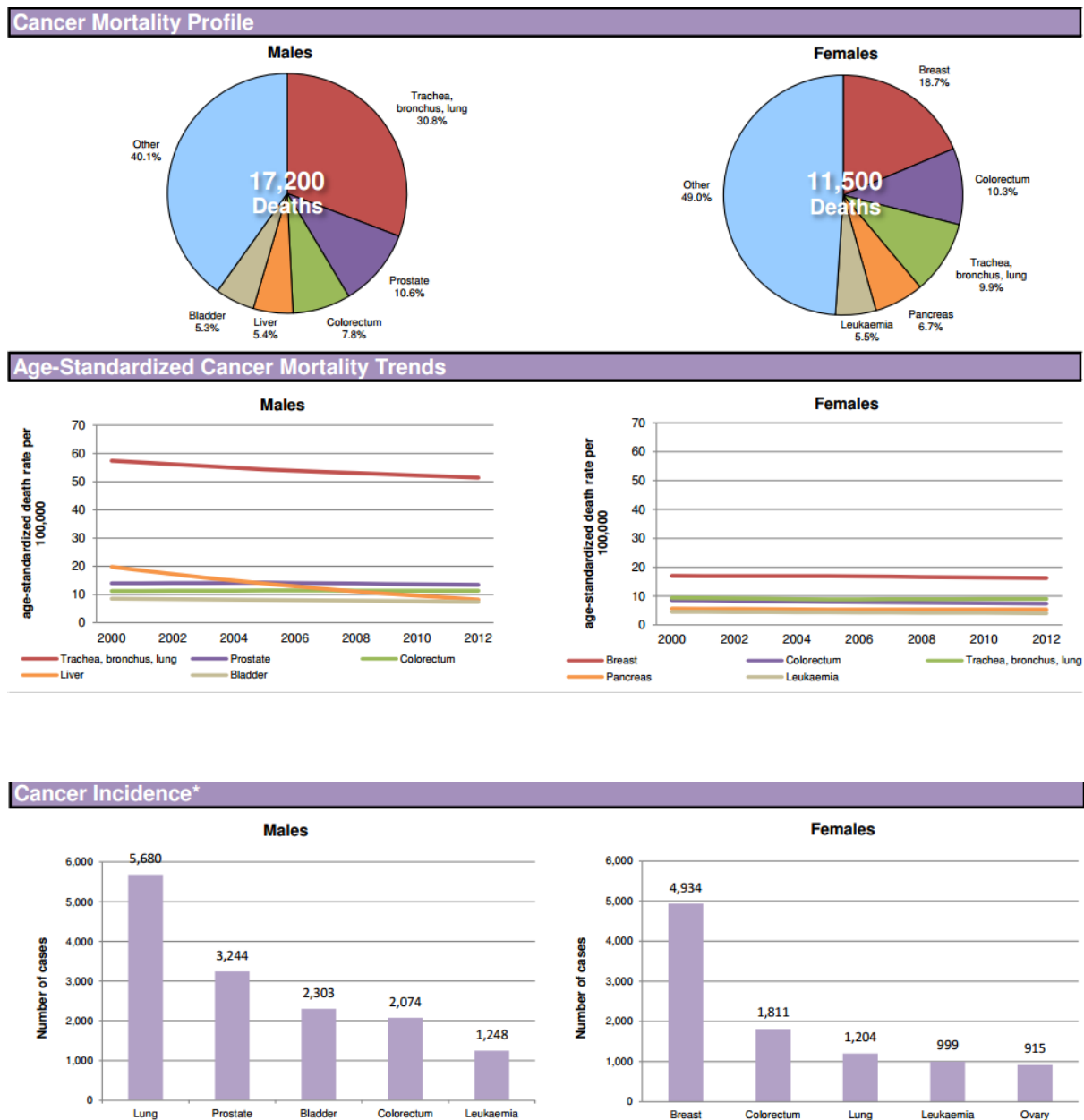
International Agency for Research on Cancer **Greece: Women**

Estimated number of cancer cases, all ages (total: 16,035)



GLOBOCAN 2008 (IARC) - 9.6.2012

Σύμφωνα με τα δεδομένα του 2012, ο ΚΜ στην Ελλάδα αποτελεί τον πρώτο τύπο καρκίνου τόσο σε νέα περιστατικά όσο και σε θνησιμότητα[117]. Τα διαγνωσμένα περιστατικά άγγιξαν τα 4.934 το 2014, σύμφωνα με το Παγκόσμιο οργανισμό υγείας, όπως φαίνεται στα παρακάτω διαγράμματα[118].



1.6 ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΜΑΣΤΟΥ

Τα υπάρχοντα δεδομένα σχετικά με τη μετανάστευση επεσήμαναν την διατροφή ως έναν παράγοντα του τρόπου ζωής- περιβάλλοντος που μπορεί να σχετίζεται περισσότερο με την εμφάνιση καρκίνου, καθώς γυναίκες που διαμένουν σε χώρες με χαμηλό κίνδυνο εμφάνισής του, ο κίνδυνος αυτός αυξάνει κατά τη μετανάστευση σε χώρα αντίστοιχου υψηλού κινδύνου[119, 120]: γυναίκες από την Ιαπωνία έχουν, στη χώρα τους, συγκριτικά μικρότερο

κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε όλη την διάρκεια της ζωής τους, ενώ μετά την μετανάστευση στις Η.Π.Α η επίπτωση του καρκίνου του μαστού αφομοιώνεται στον αντίστοιχο κίνδυνο των Αμερικανών μέσα σε μια ή δύο γενιές[121]. Αντίστοιχα συμπεράσματα προκύπτουν και από ευρωπαϊκά δεδομένα και σχετίζονται κυρίως με την αφομοίωση, από τους πληθυσμούς που μετανάστευσαν, του τρόπου ζωής της καινούριας χώρας[122].

Λίπος

Ο ρόλος της πρόσληψης λίπους στην αιτιολογία του καρκίνου του μαστού έχει διερευνηθεί επί μακρόν και συνεχίζεται μέχρι σήμερα αλλά τα αντίστοιχα αποτελέσματα παραμένουν αμφιλεγόμενα. Σε μεγάλη προοπτική μελέτη, που αφορούσε σε διατροφικές επιλογές κατά την εφηβεία, φάνηκε ότι ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού πριν την εμμηνόπαυση είναι υψηλότερος σε γυναίκες οι οποίες κατά την εφηβεία κατανάλωναν περισσότερο λίπος, ενώ η παραπάνω συσχέτιση παρέμεινε στατιστικά σημαντική και μετά από προσαρμογή για την πρόσληψη λίπους στην ενήλικη ζωή[123]. Γενικά, έχει βρεθεί ότι η αυξημένη πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών οξέων αποτελεί επιβαρυντικό παράγοντα στην εμφάνιση καρκίνου του μαστού[124] και συγκεκριμένα οδηγεί σε αύξηση του κινδύνου κατά 13% [125]. Σε ότι αφορά στην πρόσληψη λίπους σε σχέση με την εμμηνόπαυση και τη λήψη θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης (HRT), φάνηκε ότι η λήψη της θεραπείας εξαφανίζει την παραπάνω συσχέτιση[125]. Επίσης, πειραματικές μελέτες υποδηλώνουν τις επιβλαβείς επιδράσεις-πρωτοοογονόνες και μεταστατικές- των ω -6 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (PUFA)[126], και τις ευεργετικές επιδράσεις των ω -3 PUFAs στην καρκινογένεση του μαστικού αδένου, πιθανόν σε αλληλεπίδραση με αντιοξειδωτικά, καθώς τα τελευταία είναι πιθανό να αναστέλλουν το σχηματισμό προϊόντων από την υπεροξειδωση των λιπιδίων τα οποία έχει προταθεί ότι διαθέτουν την άμεση αντι- καρκινική δράση[127, 128]. Η προστατευτική επίδραση των ω -3 λιπαρών οξέων ενισχύεται από προ-οξειδωτικά[129] και εξαλείφεται από αντιοξειδωτικά όπως η βιταμίνη E[130, 131]. Ωστόσο, οι τροφικές πηγές των PUFAs είναι ποικίλες στην ανθρώπινη διατροφή και λίγες επιδημιολογικές μελέτες έχουν εξετάσει εάν οι συσχετίσεις μεταξύ των διαιτητικών πολυακόρεστων λιπαρών οξέων και του κινδύνου για εμφάνιση καρκίνου του μαστού διαφέρουν ανάλογα με την διαιτητική πηγή. Με βάση τα παραπάνω, βρέθηκε στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση

μεταξύ της υψηλής πρόσληψης λινελαϊκού οξέος και α-λινολενικού οξέος από ελαιόλαδο, φρούτα και λαχανικά με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού, ενώ, αντίθετα, αυξημένος κίνδυνος συσχετίστηκε με υψηλή πρόσληψη λινελαϊκού και α-λινολενικού οξέος από επεξεργασμένα τρόφιμα, συμπεριλαμβανομένων και των ξηρών καρπών[124]. Προοπτικές μελέτες έχουν δείξει ότι σημαντικό ρόλο στην επίδραση του λίπους στην εμφάνιση καρκίνου του μαστού παίζουν και οι αντίστοιχες διαιτητικές πηγές, γεγονός που υποδηλώνει τις επιδράσεις και άλλων συστατικών στην εμφάνιση του καρκίνου[132, 133].

Διάφοροι βιοχημικοί μηχανισμοί με τους οποίους τα ω-6 πολυακορεστα λιπαρά οξέα έχουν ενδεχομένως επιπτώσεις στην καρκινογένεση έχουν προταθεί. Αυτοί οι μηχανισμοί περιλαμβάνουν 1) καταστολή του αραχιδονικού οξέος (AA, 20:4ω-6)-παραγόμενη βιοσύνθεση εικοσανοειδών, η οποία οδηγεί στην αλλαγμένη ανοσοποιητική αντίδραση στα καρκινικά κύτταρα και τη διαμόρφωση της φλεγμονής, του πολλαπλασιασμού των κυττάρων, της απόπτωσης, της μετάστασης, και της αγγειογένεσης. 2) επίδραση στην δραστηριότητα του παράγοντα μεταγραφής, την έκφραση γονιδίων και τη μεταγωγή σημάτων, η οποία οδηγεί στις αλλαγές στο μεταβολισμό, την αύξηση των κυττάρων, και τη διαφοροποίηση, 3) αλλαγή του μεταβολισμού οιστρογόνου, η οποία οδηγεί στη μειωμένη οιστρογόνο-υποκινημένη αύξηση κυττάρων 4) αυξανόμενη ή μειωμένη παραγωγή των ελευθέρων ριζών και 5) μηχανισμοί που περιλαμβάνουν την ευαισθησία ινσουλίνης και τη ρευστότητα μεμβρανών[134]. Διάφορες μελέτες έδειξαν ότι οι διατροφές που περιέχουν αραβοσιτελαιο, με τα υψηλά επίπεδα ω-6 πολυακορεστων λιπαρών οξέων όπως το λινελαϊκό οξύ, ενισχύουν την καρκινογένεση στον καρκίνο του στήθους και εντέρου στα τρωκτικά, ενώ το ιχθυέλαιο, που είναι πλούσιο σε ω-3 πολυακορεστο οξύ, μειώνει την καρκινογένεση. Ο Huijbregts D et al διαπίστωσε ότι τα ποντίκια που τράφηκαν με διατροφές που εμπλουτίστηκαν με ω-3 λιπαρά οξέα όπως το ιχθυέλαιο είχαν τους σημαντικά μικρότερους αριθμούς όγκου του μαστού στην αρχική φάση και συνολικό αριθμό μεταστάσεων[135]. Οι Εσκιμώοι, που καταναλώνουν ψάρια και κρέας από θαλάσσια θηλαστικά πλούσια σε ω-3 λιπαρά οξέα, και οι Ιάπωνες ψαράδες, που έχουν τη μεγαλύτερη κατανάλωση ψαριών κατά κεφαλήν στον κόσμο, έχουν υψηλά επίπεδα στο αίμα τους μακράς λύσου ω-3 πολυακορεστων λιπαρών και χαμηλά ποσοστά καρκίνων του μαστού και εντέρου, παρά τη γενική υψηλή κατανάλωσή λίπους τους[136]. Ένας περιορισμένος αριθμός κλινικών μελετών δείχνει ότι τα (ω-3) λιπαρά οξέα μπορούν να είναι ευεργετικά όταν καταναλώνονται πριν από τη χημειοθεραπεία. Μια έκθεση από τον Bougnoux et al παρουσιάζει κάποια στοιχεία ότι τα (ω-3) λιπαρά οξέα μπορούν να είναι χρήσιμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας καρκίνου.

Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι το επίπεδο του DHA στο λιπώδη ιστό του μαστού των ασθενών με πλήρη ή μερική ύφεση χάρη στα κυτταροτοξικά φάρμακα ήταν πιο υψηλό από ό,τι στους ασθενείς χωρίς αντίδραση ή πρόοδο. Αυτό το πιο υψηλό επίπεδο αντιπροσωπεύει αυξημένη μακροπρόθεσμη κατανάλωση ω-3 λιπαρών οξέων από αυτούς τους ασθενείς. Είναι επίσης δυνατό να αυξηθεί το DHA στον ιστό του μαστού από τη βραχυπρόθεσμη κατανάλωση των (ω-3) λιπαρών οξέων[128]. Ο Huijbregts D et al, εξέτασε την επιρροή στην καρκινογένεση των ζώων τριών ελαίων που διέφεραν στη ω-6/ω-3 αναλογία, εξαιτίας των διαφορών στις συγκεντρώσεις του λινολειακού οξέος και α-λινολενικού οξέος. Σε σύγκριση, με το λαδί από σπόρους καρδάμου (70% λινολειακού οξέος και 0.1% α-λινολενικού οξέος) και το σογιέλαιο (50% λινολειακού οξέος και 5% α-λινολενικού οξέος), το λάδι “perilla” (που χρησιμοποιείται στην Ιαπωνία και περιέχει 15% λινολειακού οξέος και 65% α-λινολενικού οξέος) εμποδίζει τον καρκίνο του μαστού, του εντέρου και του νεφρού στους αρουραίους και του μαστού στα ποντίκια[135].

Διαιτητικές πηγές λίπους:

Γαλακτοκομικά: Η αυξημένη ολική κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων φαίνεται να προστατεύει από την εμφάνιση καρκίνου του μαστού(οι γυναίκες που κατανάλωναν τα προϊόντα αυτά είχαν 15% μικρότερο κίνδυνο να εμφανίσουν καρκίνο του μαστού)[137] και ειδικότερα, δρα προστατευτικά σε όγκους με υποδοχείς θετικών σε οιστρογόνα και προγεστερόνη[133], ενώ η συσχέτιση είναι ισχυρότερη για τα χαμηλά σε λίπος γαλακτοκομικά καθώς και για τις γυναίκες πριν την εμμηνόπαυση[138]. Όσον αφορά στο γάλα φάνηκε μόνο το χαμηλό σε λίπος γάλα να δρα προστατευτικά (7% μικρότερος κίνδυνος εμφάνισης του καρκίνου)[137]. Γενικά, για τη μελέτη της επίδρασης, είτε προστατευτικής είτε επιβαρυντικής, των γαλακτοκομικών στην εμφάνιση καρκίνου του μαστού θα πρέπει να λάβουμε υπ’ όψιν τα διαφορετικά συστατικά τους τα οποία πέρα από τα κορεσμένα λιπαρά οξέα συμπεριλαμβάνουν τη βιταμίνη D και το ασβέστιο, καθώς τα τελευταία φαίνεται να έχουν αντικαρκινικές επιδράσεις, σύμφωνα με *in vitro* μελέτες[139, 140].

Ψάρια: Με βάση τόσο προοπτικές έρευνες όσο και έρευνες ασθενών-μαρτύρων, τα αποτελέσματα είναι αμφιλεγόμενα και συζητήσιμα. Σε αυτό συνηγορούν οι διαφορές στην κατανάλωση ψαριών ανάμεσα σε Ευρώπη και Αμερική, όσον αφορά στην ποσότητα που καταναλώνεται και στην παράλληλη κατανάλωση αντιοξειδωτικών[130], αλλά και διαφορές λόγω της εμφάνισης εμμηνόπαυσης, καθώς κατά κύριο λόγο η προστατευτική

δράση της πρόσληψης ψαριών είναι περισσότερο εμφανής σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες[130, 141]. Σε γενικές γραμμές, η προστατευτική επίδραση της κατανάλωσης ψαριών σχετικά με την εμφάνιση καρκίνου του μαστού[142, 143] αποδίδεται στην περιεκτικότητά τους σε ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα μακράς αλύσου, κυρίως σε εικοσαπεντανοϊκό (20:5 n-3, EPA) και δοκοσαεξανοϊκό (22:6 n-3, DHA) τα οποία ανιχνεύονται στα λεγόμενα λιπαρά ψάρια, όπως είναι ο σολωμός, το σκουμπρί, η σαρδέλα, ο τόνος, η ρέγγα[144]. Παρ' όλο που ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίον τα λιπαρά αυτά οξέα επιδρούν στην καρκινογένεση δεν έχει πλήρως προσδιοριστεί, φαίνεται ότι σχετίζεται με των εμπλουτισμό των κυτταρικών μεμβρανών στα παραπάνω λιπαρά οξέα, μερικώς σε κόστος των ω-6 λιπαρών οξέων και ειδικότερα του αραχιδονικού οξέος (20:4 n-6, AA). Το γεγονός αυτό μειώνει τη σύνθεση των προφλεγμονωδών εικοσανοϊδών που προκύπτουν από τα ω-6 και έχουν βρεθεί ότι ενισχύουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και τη μετάσταση, ενώ προάγει την απελευθέρωση εικοσανοειδών που προέρχονται από το EPA κι έχουν ηπιότερες φλεγμονώδεις δράσεις. Επίσης, έχει προταθεί ότι οι πραγματικές επιδράσεις των ω-3 λιπαρών οξέων εξαρτώνται και από τα επίπεδα των ω-6 λιπαρών οξέων[134]. Τέλος, στη μελέτη της επίδρασης της πρόσληψης ψαριών στην εμφάνιση καρκίνου του μαστού θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν μολύνσεις, όπως για παράδειγμα ο υδράργυρος και διοξίνες που μπορούν να αντισταθμίσουν τις θετικές επιδράσεις τους[145].

Ελαιόλαδο: Ο καρκίνος του μαστού έχει ξεκάθαρα χαμηλότερη επίπτωση στις μεσογειακές χώρες σε σχέση με τις χώρες που βρίσκονται βόρεια των Άλπεων[107]. Το γεγονός αυτό έχει στρέψει το ερευνητικό ενδιαφέρον στη συσχέτιση της χρήσης ελαιολάδου, το οποίο χρησιμοποιείται κατά κόρον στη Μεσόγειο, με την εμφάνιση καρκίνου του μαστού[146-148]. Με βάση ελληνικά δεδομένα φάνηκε ότι η συχνότερη κατανάλωση ελαιολάδου-περισσότερες από μια φορές την ημέρα, μετά από προσαρμογή για την ενεργειακή πρόσληψη, συσχετίστηκε με στατιστικά σημαντικά μειωμένο κίνδυνο της τάξης του 25% για καρκίνο του μαστού σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες[149]. Σε μια προσπάθεια στοχευμένης αξιολόγησης της εμφάνισης καρκίνου σε σχέση με τα μονοακόρεστα λιπαρά οξέα δεν βρέθηκε καμιά συσχέτιση[150]. Πρόσφατες μετα-αναλύσεις έδειξαν ότι η χρήση ελαιολάδου σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης διαφόρων τύπων καρκίνου[147] μέχρι και σε ποσοστό 38% στην περίπτωση του μαστού[151], ενώ, αντίθετα, από προοπτική μελέτη δεν φάνηκε η πρόσληψη ελαιολάδου στην ενήλικη ζωή να επηρεάζει την εμφάνιση καρκίνου του μαστού συνολικά[152].

Πιθανοί μηχανισμοί έκφρασης των ευεργετικών δράσεων του ελαιολάδου συνιστούν: η ύπαρξη σε αυτό του ελαϊκού οξέος το οποίο είναι πιθανό να παίζει ρόλο στη ρύθμιση των ογκογονιδίων[153], οι πολυφαινόλες, όπως είναι η υδροξυτυροσόλη και η ελαιοευρωπείνη, κυρίως στο έξτρα παρθένο ελαιόλαδο, αναστέλλοντας τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό σε περιπτώσεις όγκων που η ανάπτυξή τους διεγείρεται από την οιστραδιόλη[154] και το σκουαλένιο προστατεύοντας το DNA των κυττάρων του μαστικού αδένα από οξειδωτική βλάβη[155].

Υδατανθρακες

Η κατανάλωση υδατανθράκων σε σχέση με την εμφάνιση καρκίνου του μαστού έχει μελετηθεί κυρίως σχετικά με το γλυκαιμικό δείκτη και το γλυκαιμικό φορτίο τους, με αμφιλεγόμενα αποτελέσματα. Ο γλυκαιμικός δείκτης (glycemic index, GI) αναφέρεται στην κατάταξη των τροφίμων με βάση την μεταγευματική απόκριση της γλυκόζης αίματος σε αυτά και αποτελεί μέτρο της ποιότητας των υδατανθράκων[156]. Το γλυκαιμικό φορτίο (glycemic load, GL) είναι ένα μέτρο που ενσωματώνει τόσο την ποσότητα όσο και την ποιότητα των υδατανθράκων της διαίτας[157]. Πρόσφατη μετα-ανάλυση προοπτικών μελετών συσχέτισε τον υψηλό γλυκαιμικό δείκτη της διαιτητικής πρόσληψης με αύξηση της τάξης του 8%, σε σχέση με χαμηλότερο GI, στον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού ανεξάρτητα από την ύπαρξη εμμηνόπαυσης ή όχι, χωρίς να υπάρχουν αντίστοιχα στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα όσον αφορά στο γλυκαιμικό φορτίο[158, 159]. Άλλες αντίστοιχες έρευνες ανέδειξαν το υψηλότερο γλυκαιμικό φορτίο των τροφίμων ως επιβαρυντικό παράγοντα στην εμφάνιση του συγκεκριμένου καρκίνου[160, 161], ενώ όσον αφορά στους ορμονο-εξαρτώμενους τύπους καρκίνου του μαστού και συγκεκριμένα στον τύπο ER+/PR-, ο υψηλότερος GI καθώς και το υψηλότερο GL συσχετίστηκαν με 44% και 81% αύξηση, αντίστοιχα, στο σχετικό κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου μαστού [161]. Αντίθετα, σε άλλες μελέτες δεν βρέθηκε καμιά συσχέτιση του καρκίνου του μαστού με τα χαρακτηριστικά της διαίτας, όπως αυτά περιγράφονται παραπάνω[162-164]. Οι μηχανισμοί που προτείνονται για τη συσχέτιση του γλυκαιμικού δείκτη και του γλυκαιμικού φορτίου με την εμφάνιση καρκίνου του μαστού αφορούν στην ινσουλινοαντίσταση και την υπερινσουλιναιμία. Έχει παρατηρηθεί αυξημένος κίνδυνος του καρκίνου σε γυναίκες με διαβήτη τύπου II[165] και τα αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης είναι πιθανό να επηρεάζουν το μαστό είτε άμεσα, διεγείροντας τους υποδοχείς ινσουλίνης στον ιστό του μαστού, είτε έμμεσα,

αυξάνοντας τη βιοδιαθεσιμότητα του IGF-1, ο οποίος διεγείρει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και αναστέλλει την απόπτωση[166]. Σε πρόσφατες προοπτικές μελέτες τεκμηριώθηκε ότι η ινσουλίνη αποτελεί σημαντικό και πιθανώς ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου στην εμφάνιση καρκίνου του μαστού[163, 167, 168]. Δεύτερο πεδίο έρευνας αποτελεί η πρόσληψη φυτικών ινών, η οποία, επίσης, δεν έχει δώσει μέχρι στιγμής ξεκάθαρα αποτελέσματα[169-171]. Πρόσφατη μετα-ανάλυση προοπτικών μελετών έδειξε ότι για κάθε 10g αύξηση στην ημερήσια πρόσληψη φυτικών ινών ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού μειώνεται σε ποσοστό 5%[172].

Μικροθρεπτικά Συστατικά

BITAMINH D ΚΑΙ ΑΣΒΕΣΤΙΟ: Τα τελευταία 10 περίπου χρόνια παρατηρείται αυξημένο ενδιαφέρον σχετικά με την επίδραση της βιταμίνης D στον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού, ανάμεσα σε άλλους καρκίνους[138, 173, 174]. Είναι πιθανό το ασβέστιο να ασκεί, τουλάχιστον μερικώς, τις αντικαρκινογόνες επιδράσεις του μέσω της βιταμίνης D[175]. Όσον αφορά στην διατροφική πρόσληψη της βιταμίνης D έχει παρατηρηθεί, άλλες φορές να έχει προστατευτική δράση σε γυναίκες πριν την εμμηνόπαυση[138] και να σχετίζεται με την κατανάλωση περισσότερων από 10 ποτηριών γάλα την εβδομάδα[176], και άλλες να μην έχει καμία συσχέτιση με την εμφάνιση καρκίνου[177]. Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι η 1,25(OH)₂D, η βιολογικά ενεργός μορφή της βιταμίνης D, συντίθεται από το ένζυμο 1-α- υδροξυλάση των επιθηλιακών κυττάρων του μαστού και διαθέτει την δυνατότητα αναστολής του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και της αγγειογένεσης, σε φυσιολογικά καθώς και σε κακοήγη κύτταρα του μαστικού αδένου, και της προαγωγής της διαφοροποίησης και της απόπτωσης[178-180].

BITAMINH 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 συνθέσουν ασκορβικό οξύ επομένως πρέπει να λαμβάνουν βιταμίνη C από τη διατροφή.

Μέσα στο σώμα μας, η βιταμίνη C λειτουργεί ως ένας ουσιαστικός συμπαράγοντας σε πολλές ενζυμικές αντιδράσεις όπως η βιοσύνθεση του κολλαγόνου, της καρνιτίνης και των κατεχολαμινών, αλλά και ως ισχυρό αντιοξειδωτικό.

Προοπτικές μελέτες κοόρτης δείχνουν ότι οι υψηλότερες προσλήψεις βιταμίνης C είτε από διατροφικές πηγές είτε από συμπληρώματα σχετίζονται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου (CVD), συμπεριλαμβανομένης της στεφανιαίας νόσου και του εγκεφαλικού επεισοδίου. Προοπτικές μελέτες κοόρτης αναφέρουν καθόλου ή μέτρια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης βιταμίνης C και του κινδύνου ανάπτυξης ενός συγκεκριμένου τύπου καρκίνου. Τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες δεν έχουν δείξει επίδραση των συμπληρωμάτων βιταμίνης C και του καρκίνου. Προοπτικές μελέτες κοόρτης δείχνουν ότι τα υψηλότερα επίπεδα βιταμίνης C στο αίμα σχετίζονται με χαμηλότερο κίνδυνο θανάτου από όλες τις αιτίες μεταξύ των οποίων και ο καρκίνος και τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Οι φαρμακολογικές δόσεις της βιταμίνης C που χορηγούνται ενδοφλεβίως είναι γενικά ασφαλείς και καλά ανεκτές σε ασθενείς με καρκίνο. Η δυνατότητα για ενδοφλέβια χορήγηση ασκορβικού οξέος ως συμπλήρωμα στις θεραπείες καρκίνου είναι επί του παρόντος υπό διερεύνηση σε κλινικές δοκιμές φάσης II. Τα συμπληρώματα βιταμίνης C είναι διαθέσιμα σε πολλές μορφές, αλλά υπάρχουν λίγα επιστημονικά στοιχεία που να διευκρινίζουν ποια μορφή απορροφάται καλύτερα ή πιο αποτελεσματικά. Δεν υπάρχει καμία επιστημονική απόδειξη ότι οι μεγάλες ποσότητες βιταμίνης C (έως και 10 γραμμάρια / ημέρα σε ενήλικες) ασκούν οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ή τοξική επιδράση. Ένα ανώτερο επίπεδο των 2 γραμμάρια / ημέρα για ενήλικες συνιστάται προκειμένου να αποφευχθεί η εκδήλωση διάρροιας ή άλλων γαστρεντερικών διαταραχών[181].

Λειτουργία:

Η βιταμίνη C είναι ένας ισχυρός αναγωγικός παράγοντας, πράγμα που σημαίνει ότι δωρίζει εύκολα ηλεκτρόνια σε άλλα μόρια- παραλήπτες. Αυτή η οξειδωγαναγωγική δυνατότητα της βιταμίνης C την καθιστά ισχυρό αντιοξειδωτικό μόριο πέρα από τη δράση της ως ενζυμικός συμπαράγοντας. Η βιταμίνη C είναι η κύρια υδατοδιαλυτή, μη-ενζυμική αντιοξειδωτική ουσία στο πλάσμα και τους ιστούς[182, 183]. Ακόμη και σε μικρές ποσότητες, η βιταμίνη C μπορεί να προστατεύσει απαραίτητα μόρια στο σώμα, όπως οι πρωτεΐνες, τα λιπίδια, οι υδατάνθρακες και τα νουκλεϊκά οξέα (DNA και RNA), από τη καταστροφή που προκαλούν οι ελεύθερες ρίζες και οι ενεργές ρίζες οξυγόνου(ROS) που παράγονται κατά τη διάρκεια του φυσιολογικού μεταβολισμού, κατά τη δράση των ανοσοκυττάρων και μέσω της έκθεσης σε τοξίνες και ρύπους όπως ο καπνός του τσιγάρου αλλά και ορισμένα χημειοθεραπευτικά φάρμακα. Η βιταμίνη C συμμετέχει επίσης στην οξειδωγαναγωγική ανακύκλωση άλλων σημαντικών αντιοξειδωτικών όπως για παράδειγμα στην αναγέννηση της βιταμίνης E από την οξειδωμένη της μορφή αφού και η τελευταία δρα σαν αντιοξειδωτικό μόριο.

Ο ρόλος της βιταμίνης C ως συμπαράγοντας επίσης σχετίζεται με το δυναμικό οξειδοαναγωγής της. Όντας συνδεδεμένη με μέταλλα, η βιταμίνη C διατηρείται στην ανηγμένη της μορφή, βοηθώντας τις οξειδάσες μικτής λειτουργίας στην σύνθεση αρκετών σημαντικών βιομορίων[183]. Τα συμπτώματα της ανεπάρκειας της βιταμίνης C, όπως η κακή επούλωση των πληγών και ο λήθαργος, προκύπτουν από παρεμπόδιση αυτών των ενζυμικών αντιδράσεων και από ανεπαρκή σύνθεση κολλαγόνου, καρνιτίνης και κατεχολαμινών σύνθεσης. Η έρευνα δείχνει επίσης ότι η βιταμίνη C εμπλέκεται στο μεταβολισμό της χοληστερόλης σε χολικά οξέα, γεγονός που ενδέχεται να έχει επιπτώσεις στα επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα [184].

Τέλος η βιταμίνη C αυξάνει τη βιοδιαθεσιμότητα του σιδήρου από τις τροφές ενισχύοντας κυρίως την εντερική απορρόφηση του μη αιμικού σιδήρου που βρίσκεται στις φυτικές τροφές[185].

Συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη:

Στις ΗΠΑ, η συνιστώμενη διατροφική πρόσληψη (RDA) για τη βιταμίνη C αναθεωρήθηκε το 2000 προς τα πάνω από την προηγούμενη σύσταση των 60 mg ημερησίως για τους άνδρες και τις γυναίκες. Η RDA βασίζεται στο ποσό της πρόσληψης C βιταμίνη που είναι αναγκαία για τη διατήρηση της συγκέντρωσης των ουδετερόφιλων κυττάρων με ταυτόχρονη ελάχιστη απέκκριση ασκορβικού οξέος με τα ούρα. Αυτή η ποσότητα βιταμίνης C θεωρείται ότι παρέχει επαρκή αντιοξειδωτική προστασία. Η συνιστώμενη δόση για τους καπνιστές είναι 35 mg / ημέρα υψηλότερη σε σύγκριση με τους μη καπνιστές, επειδή οι καπνιστές βρίσκονται υπό αυξημένα επίπεδα οξειδωτικού στρες από τοξίνες στον καπνό του τσιγάρου και γενικά έχουν χαμηλότερα επίπεδα βιταμίνης C στο αίμα τους[186].

Πίνακας 1. Συνιστώμενη Ημερήσια Πρόσληψη (ΣΗΠ) για τη βιταμίνη C

Στάδιο ζωής	Ηλικία	Τα αρσενικά (mg / ημέρα)	Τα θηλυκά (mg / ημέρα)
Βρέφη	0-6 μήνες	40 (AI)	40 (AI)
Βρέφη	7-12 μήνες	50 (AI)	50 (AI)

Παιδιά	1-3 χρόνια	15	15
Παιδιά	4-8 χρόνια	25	25
Παιδιά	9-13 χρόνια	45	45
Εφήβους	14-18 χρόνια	75	65
Ενήλικες	19 χρόνια και άνω	90	75
Οι καπνιστές	19 χρόνια και άνω	125	110
Εγκυμοσύνη	18 ετών και νεότεροι	-	80
Εγκυμοσύνη	19 χρόνια και άνω	-	85
Θηλασμός	18 ετών και νεότεροι	-	115
Θηλασμός	19 χρόνια και άνω	-	120

Βιταμίνη C και καρκίνος:

Συνολικά σε προοπτικές μελέτες αναφέρεται μέτρια ή καθόλου αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης βιταμίνης C και του κινδύνου της ανάπτυξης κάποιας μορφής καρκίνου[187-189]. Τυχαιοποιημένες, διπλα-τυφλές, ελεγχόμενες από το κράτος μελέτες δεν έχουν δείξει καμία επίδραση των συμπληρωμάτων βιταμίνης C (μόνη της ή σε συνδυασμό με άλλες αντιοξειδωτικές θρεπτικές ουσίες) στη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου ή τη θνησιμότητα από καρκίνο[190].

Βιταμίνη C και καρκίνος μαστού:

Δύο μεγάλες προοπτικές μελέτες έχουν δείξει ότι η διαιτητική πρόσληψη βιταμίνης C σχετίζεται αντίστροφα με την επίπτωση του καρκίνου του μαστού σε ορισμένες υποομάδες. Στη Μελέτη Nurses 'Health, προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού που κατανάλωναν κατά μέσο όρο 205 mg / ημέρα της βιταμίνης C από τα τρόφιμα είχαν 63% χαμηλότερο κίνδυνο καρκίνου του μαστού από εκείνες που κατανάλωναν κατά μέσο όρο 70 mg / ημέρα[191]. Στη σουηδική μαστογραφία κοόρτης, οι υπέρβαρες γυναίκες που κατανάλωναν κατά μέσο όρο 110 mg /

ημέρα βιταμίνης C είχαν 39% χαμηλότερο κίνδυνο καρκίνου του μαστού σε σύγκριση με υπέρβαρες γυναίκες που κατανάλωναν κατά μέσο όρο 31 mg / ημέρα. Πιο πρόσφατες μετέλες δεν έχουν δείξει συσχέτιση μεταξύ διατροφικών πηγών ή / και συμπληρωμάτων βιταμίνης C και του καρκίνου του μαστού[192-194].

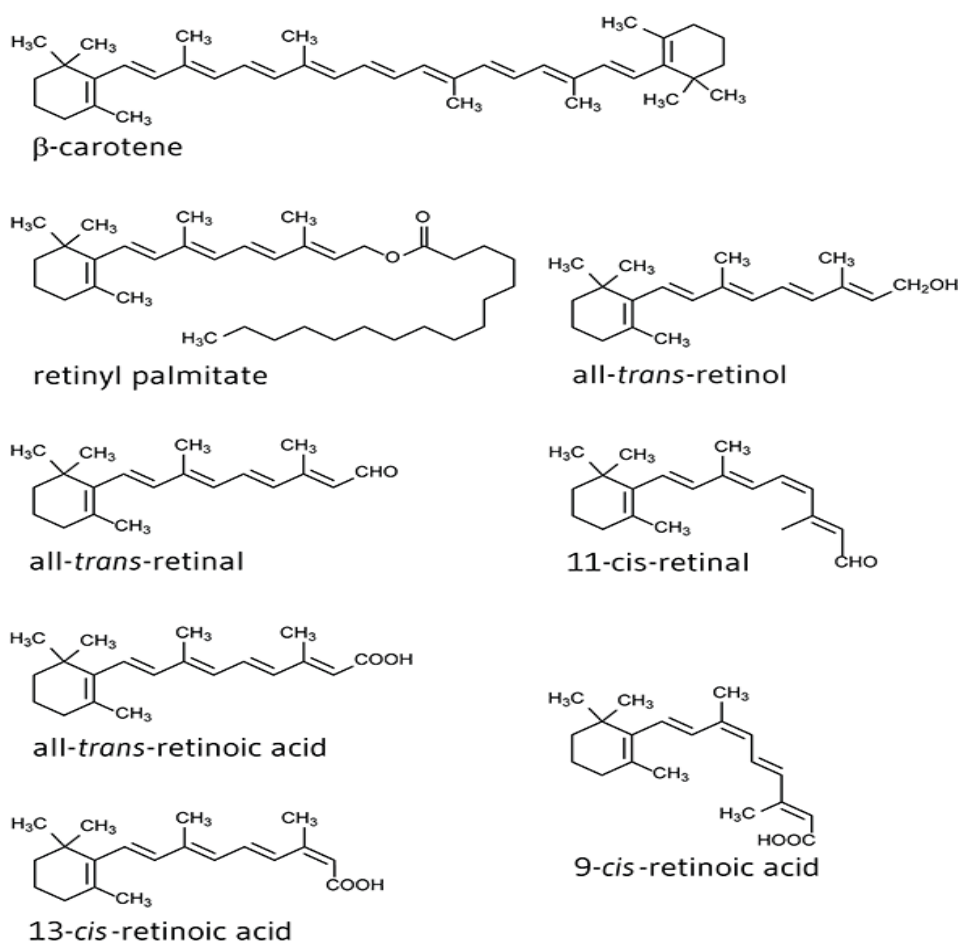
BITAMINH A:

Η βιταμίνη A είναι ένας γενικός όρος που αναφέρεται σε λιποδιαλυτές ενώσεις που βρίσκονται με τη μορφή προ-βιταμίνης A (ρετινόλη) σε ζωικά προϊόντα και στα καροτενοειδή που βρίσκονται σε φρούτα και λαχανικά. Οι τρεις δραστικές μορφές της βιταμίνης A στο σώμα είναι η ρετινόλη, ρετινάλη, ρετινοϊκό οξύ. Η βιταμίνη A εμπλέκεται στη διαδικασία της ανάπτυξης και της εξειδίκευσης (διαφοροποίηση) όλων σχεδόν των κυττάρων στο ανθρώπινο σώμα. Η βιταμίνη A έχει σημαντικό ρόλο στην εμβρυϊκή ανάπτυξη, το σχηματισμό των οργάνων κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ανάπτυξης, τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος και την ανάπτυξη των ματιών και της όρασης[181].

Η ανεπάρκεια της βιταμίνης A είναι μια σημαντική αιτία τύφλωσης σε όλων των κόσμο. Είναι πιο διαδεδομένη σε παιδιά και γυναίκες σε εγκυμοσύνη. Η ανεπάρκεια βιταμίνης A συνδέεται με αυξημένη ευαισθησία σε λοιμώξεις, καθώς με διαταραχές της θυρεοειδικής λειτουργίας και του δέρματος. Η συνιστώμενη διαιτητική πρόσληψη (RDA) είναι 700 μικρογραμμάρια ισοδυνάμων ρετινόλης (μg PAE) / ημέρα για τις γυναίκες και 900 μg PAE / ημέρα για τους άνδρες. Περαιτέρω, υψηλές δόσεις βιταμίνης A από συμπληρώματα συνιστώνται ευρέως για παιδιά άνω των έξι μηνών, όταν έχουν μολυνθεί από ιλαρά. Το ρετινοϊκό οξύ και τα ανάλογα αυτού χρησιμοποιούνται σε φαρμακολογικές δόσεις στη θεραπεία της οξείας προμυελοκυτταρικής λευχαιμίας και σε διάφορες παθήσεις του δέρματος. Ζωικές πηγές πλούσια σε προ-βιταμίνη A αποτελούν τα γαλακτοκομικά προϊόντα, τα εμπλουτισμένα δημητριακά, το συκώτι, και τα ιχθυέλαια. Πλούσιες πηγές καροτενοειδών είναι το πορτοκαλί, η γλυκοπατάτα και τα πράσινα λαχανικά όπως το σπανάκι. Υπερκατανάλωση βιταμίνης A μπορεί να είναι ιδιαίτερα τοξική και αντενδείκνυται κυρίως πριν και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές γενετικές ανωμαλίες. Το ανεκτό ανώτερο επίπεδο πρόσληψης (UL) για τη βιταμίνη A σε ενήλικες ανέρχεται σε 3.000 μg PAE / ημέρα. Η UL δεν ισχύει για τη βιταμίνη A που προέρχονται από τα καροτενοειδή. Η βιταμίνη A είναι ένας γενικός όρος που καλύπτει έναν αριθμό ενώσεων (**Σχήμα**). Οι ρετινόλη και ρετινύλιο-εστέρες αναφέρονται συχνά ως προδρομα μόρια βιταμίνης A. Η ρετινόλη

μπορεί να μετατραπεί από τον οργανισμό σε ρετινάλη ή οποία στη συνέχεια οξειδώνεται προς ρετινικό οξύ, μια μορφή της βιταμίνης Α που είναι γνωστή ότι ρυθμίζει τη μεταγραφή των γονιδίων. Οι ρετινόλη, η ρετινάλη και το ρετινικό οξύ είναι γνωστές ως ρετινοειδή. Το β-καροτένιο και τα άλλα καροτενοειδή των τροφίμων που μπορεί να μετατραπεί από τον οργανισμό σε ρετινόλη αναφέρονται ως καροτενοειδή προβιταμίνης Α. Εκατοντάδες διαφορετικές μορφές καροτενοειδών συντίθενται από τα φυτά, αλλά μόνο το 10% περίπου από αυτές είναι σε θέση να μετατραπούν σε ρετινόλη[195].

Figure 1. Chemical Structures



Λειτουργία:

Οι ενώσεις της βιταμίνης Α είναι λιποδιαλυτά μόρια και αποθηκεύονται στο ήπαρ κυρίως με τη μορφή εστέρων ρετυνυλίου (πχ παλμιτικό ρετινύλιο). Όταν χρειαστεί οι εστέρες ρετινόλης υδρολύονται σχηματίζοντας trans-ρετινόλη, ή οποία συνδέεται με τη δεσμευτική πρωτεΐνη της ρετινόλης (retinol binding protein-RBP) πριν απελευθερωθούν στην κυκλοφορία. Τα σύμπλοκα trans-ρετινόλης/RBP κυκλοφορούν στο αίμα συνδεδεμένα με την πρωτεΐνη τρανσθυρετίνη, η οποία μεταφέρει τη ρετινόλη στους διάφορους ιστούς. Η βιταμίνη Α με τη μορφή εστέρων ρετινόλης στα χυλομικρά φαίνεται

να έχει ένα σημαντικό ρόλο στη μεταφορά βιταμίνης Α σε εξωηπατικούς ιστούς κυρίως στα αρχικά στάδια της ζωής.

Οι βασικές λειτουργίες της βιταμίνης Α περιλαμβάνουν[196, 197]:

- Οπτικό σύστημα και όραση
- Ρύθμιση γονιδιακής έκφρασης
- Ανοσοποιητικό σύστημα
- Προγεννητική και μεταγεννητική ανάπτυξη
- Παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων (ερυθροποίηση)

Η έλλειψη βιταμίνης Α σχετίζεται με[198, 199]:

- Αμφιβληστροειδοπάθεια και τύφλωση
- Ευπάθεια σε λοιμώδη νοσήματα
- Δυσλειτουργία θυρεοειδούς αδένος
- Παθήσεις δέρματος (πχ οζώδης υπερκεράτωση)
- Διαταραχές στην κινητοποίηση του σιδήρου
- Διαταραχές στη σύνθεση αιμοσφαιρίνης (σιδηροπενική αναιμία)
- Βρογχοπνευμονική δυσπλασία σε πρόωρα βρέφη
- Βρεφική και παιδική νοσηρότητα και θνησιμότητα
- Επιπλοκές από μόλυνση Ιλαράς

Συνιστώμενη Ημερήσια Πρόσληψη:

Ενεργά ισοδύναμα ρετινόλης- retinol activity equivalents (RAE)

Η βιταμίνη Α μπορεί να ληφθεί από τα τρόφιμα ως προ- βιταμίνη Α σε ζωικά προϊόντα ή ως καροτενοειδή προβιταμίνης Α σε οπωροκηπευτικά προϊόντα. Ωστόσο, ενώ το πρόδρομα μόρια βιταμίνης Α απορροφώνται αποτελεσματικά, αποθηκεύονται και υδρολύονται για να σχηματίσει ρετινόλη, η προβιταμίνη Α από τα καροτενοειδή, όπως β-καροτένιο είναι λιγότερο εύπεπτα για να απορροφηθεί πρέπει πρώτα να μετατραπεί σε ρετινόλη και άλλα ρετινοειδή από το σώμα μετά την είσοδο στο λεπτό έντερο. Η απόδοση της μετατροπής των καροτενοειδών προβιταμίνης Α σε ρετινόλη είναι εξαιρετικά μεταβλητή και εξαρτάται από παράγοντες όπως η προέλευση των τροφίμων, η παρασκευή και επεξεργασία των τροφίμων καθώς και η ικανότητα πέψης και απορρόφησης του κάθε οργανισμού[200]. Το πιο πρόσφατο διεθνές πρότυπο μέτρησης της βιταμίνης Α είναι τα ενεργά ισοδύναμα ρετινόλης (RAE), τα οποία αντιπροσωπεύουν

τη δραστική μορφή βιταμίνης Α ως ρετινόλη. Έχει προσδιοριστεί ότι 2 μικρογραμμάρια (μg) του β-καροτενίου σε έλαιο που παρέχεται ως συμπλήρωμα θα μπορούσε να μετατραπεί από τον οργανισμό σε 1 μg της ρετινόλης δίνοντας μια αναλογία RAE του 2: 1. Ωστόσο, 12 μg του β-καροτενίου από τα τρόφιμα αναμένεται να παρέχουν στον οργανισμό με 1 μg της ρετινόλης, δίνοντας διαιτητικές β-καροτένιο αναλογία RAE του 12: 1. Άλλα καροτινοειδή προβιταμίνης Α σε τρόφιμα είναι λιγότερο εύκολα απορροφίσιμα από β-καροτένιο, δίνοντας αναλογία RAE 24:1 όπως φαίνεται στον πίνακα[201].

Πίνακας 1. ισοδύναμα δραστηριότητα ρετινόλη (ΡΑΕ) Αριθμοδείκτες για Πρόδρομη βιταμίνη Α και προβιταμίνη Α Καροτενοειδή

ποσότητα που καταναλώνεται	Ποσότητα βιομετατράπηκε με ρετινόλη	Λόγος ΡΑΕ
1 μg διαιτητικών ή συμπληρωμάτων βιταμίνης Α	1 μg της ρετινόλης *	1: 1
2 μg του συμπληρωματικού β-καροτένιο	1 μg της ρετινόλης	2: 1
12 μg διαιτητικών β-καροτένιο	1 μg της ρετινόλης	12: 1
24 μg διαιτητικών α-καροτένιο	1 μg της ρετινόλης	24: 1
24 μg διαιτητικών β-κρυπτοξανθίνη	1 μg της ρετινόλης	24: 1
* 1 IU είναι ισοδύναμη με 0.3 μικρογραμμάρια (μg) της ρετινόλης και 1 μg ρετινόλης είναι ισοδύναμη με 3.33 IU της ρετινόλης.		

Προσδιορισμός του RDA:

Το RDA για τη βιταμίνη Α αναθεωρήθηκε από το Διοικητικό Συμβούλιο Τροφίμων και Διατροφής (FNB) του Ινστιτούτου των ΗΠΑ Ιατρικής (IOM) το 2001. Η RDA βασίζεται στην εκτιμώμενη μέση απαίτηση- Estimated Average Requirement-EAR), η οποία ορίζεται ως η βιολογική απαίτηση για το 50 % του πληθυσμού. Η RDA είναι η συνιστώμενη πρόσληψη που απαιτείται από το σύνολο σχεδόν του πληθυσμού προκειμένου να εξασφαλιστούν επαρκή αποθέματα βιταμίνης Α στο ήπαρ (20μg/ g για 4 μήνες εάν το άτομο καταναλώνει μια δίαιτα ανεπαρκή σε βιταμίνη Α), έτσι ώστε να εξασφαλιστεί η φυσιολογική

αναπαραγωγική λειτουργία, η λειτουργία του ανοσοποιητικού, η γονιδιακή έκφραση και η όραση. Ο πίνακας παραθέτει τις τιμές RDA σε μικρογραμμάρια (μg) RAE/ ημέρα[201].

Πίνακας. Συνιστώμενη Ημερήσια Πρόσληψη (ΣΗΠ) για τη βιταμίνη Α, όπως Πρόδρομη βιταμίνη Α (μικρογραμμάρια [μα] της Ρετινόλη Δραστηριότητα Ισοδύναμα [ΡΑΕ] / ημέρα)			
Στάδιο ζωής	Ηλικία	Τα αρσενικά (μg / ημέρα)	Τα θηλυκά (μg / ημέρα)
βρέφη	0-6 μήνες	400 (I)	400 (I)
βρέφη	7-12 μήνες	500 (I)	500 (I)
Παιδιά	1-3 χρόνια	300	300
Παιδιά	4-8 χρόνια	400	400
Παιδιά	9-13 χρόνια	600	600
εφήβους	14-18 χρόνια	900	700
ενήλικες	19 χρόνια και άνω	900	700
Εγκυμοσύνη	18 ετών και νεότεροι	-	750
Εγκυμοσύνη	19 χρόνια και άνω	-	770
Θηλασμός	18 ετών και νεότεροι	-	1.200
Θηλασμός	19 χρόνια και άνω	-	1.300

Πηγές βιταμίνης Α:

Πηγές τροφίμων:

Η ρετινόλη δεν βρίσκεται συνήθως στα τρόφιμα. Εστέρες ρετινόλη (συμπεριλαμβανομένων παλμιτική ρετινόλη) είναι η μορφή αποθήκευσης της ρετινόλης σε ζώα και συνεπώς οι κύριες πρόδρομες ουσίες της ρετινόλης σε τρόφιμα που προέρχονται από ζώα. Τα φυτά περιέχουν καροτενοειδή, μερικά από τα οποία είναι

πρόδρομοι της βιταμίνης Α (π.χ., α-καροτένιο, β-καροτένιο, και β-κρυπτοξανθίνη). Κίτρινου και πορτοκαλί χρώματος λαχανικά περιέχουν σημαντικές ποσότητες καροτενοειδών. Πράσινα λαχανικά περιέχουν επίσης καροτενοειδή, αν και οι κίτρινες-κόκκινες χρωστικές ουσίες έχουν επικαλυφθεί από την πράσινη χρωστική ουσία της χλωροφύλλης. Ο παρακάτω πίνακας παραθέτει μια σειρά από καλές πηγές τροφίμων βιταμίνης Α, συμπεριλαμβανομένων των οπωροκηπευτικών, σε συνδυασμό με τη βιταμίνη Α. Η δραστηριότητα της ρετινόλης ενδείκνυται σε μικρογραμμάρια ισοδυνάμων δραστηριότητας ρετινόλης (μg PAE) [195].

Οι διεθνείς μονάδες για τη βιταμίνη Α (IUs):

Σήμερα η ποσότητα της βιταμίνης Α περιλαμβάνεται στις ετικέτες των τροφίμων και των συμπληρωμάτων σε διεθνείς μονάδες (International Units- IUs). Η βάση δεδομένων USDA παρέχει επίσης την περιεκτικότητα σε βιταμίνη Α των τροφίμων σε διεθνείς μονάδες (IU). Ωστόσο, σε αντίθεση με τη PAE, ο αριθμός των IUs της βιταμίνης Α δεν αντικατοπτρίζει την βιοδιαθεσιμότητα της βιταμίνης Α από τις διαφορές πηγές τροφίμων. Οι τιμές μετατροπής μεταξύ IUs σε PAE καθορίζεται ως εξής:

- 1 IU ρετινόλης είναι ισοδύναμο με 0,3 μg PAE
- 1 IU του συμπληρωματικού β-καροτένιο είναι ισοδύναμο με 0,15 μg PAE
- 1 IU διαιτητικών β-καροτένιο είναι ισοδύναμο με 0,05 μg PAE
- 1 IU α-καροτένιο ή β-κρυπτοξανθίνη έως 0.025 μg PAE

Στον πίνακα ο αριθμός των IUs βιταμίνης Α από καροτενοειδή μπορεί να προσδιοριστεί πολλαπλασιάζοντας τα RAE με τον αριθμό 20.

Πίνακας. Ορισμένες πηγές τροφίμων της βιταμίνης Α

Τροφή	Σερβίρισμα	Πρόδρομη βιταμίνη (ρετινόλη), μg	H A PAE	H βιταμίνη Α, IU
Συκώτι μοσχαρίσιο, μαγειρεμένο	1 φέτα (68 g)	6421 *	6421 *	21566 *
Μουρουνόλαδο	1 κουταλάκι του γλυκού	1.350	1.350	4.500

Εμπλουτισμένα δημητριακά πρωινού (βρώμη)	1 μερίδα (1 oz)	216	216	721
Αυγό	1 μεγάλο	80	80	270
Βούτυρο	1 κουταλιά της σούπας	95	95	355
Γάλα μη αποβουτυρωμένο	1 φλιτζάνι (8 ουγκιά υγρού)	110	110	395
2% λίπος γάλακτος (βιταμίνη Α προστίθεται)	1 φλιτζάνι (8 ουγκιά υγρού)	134	134	464
Άπαχο γάλα (βιταμίνη Α προστίθεται)	1 φλιτζάνι (8 ουγκιά υγρού)	149	149	500
Γλυκοπατάτα (κονσέρβες, πουρέ)	½ φλιτζάνι	0	555	11091
Γλυκοπατάτα (ψημένα)	½ φλιτζάνι	0	961	19218
Κολοκύθα (κονσέρβες)	½ φλιτζάνι	0	953	19065
Καρότο (ωμά, ψιλοκομμένο)	½ φλιτζάνι	0	534	10692
Πεπονάκι	½ μέσο πεπόνι	0	466	9334
Μάνγκο	1 φρούτο	0	181	3636
Σπανάκι (μαγειρεμένα)	½ φλιτζάνι	0	472	9433
Μπρόκολο (μαγειρεμένα)	½ φλιτζάνι	0	60	1207
Καλέ (μαγειρεμένα)	½ φλιτζάνι	0	443	8854

Λάχανα (μαγειρεμένα)	½ φλιτζάνι	0	361	7220
Σκουός, butternut (μαγειρεμένα)	½ φλιτζάνι	0	572	11434
* Πάνω από το ανώτερο ανεκτό επίπεδο πρόσληψης (UL) 3.000 µg PAE (10.000 IU) / ημέρα				

Συμπληρώματα βιταμίνης Α:

Οι κύριες μορφές της προ-βιταμίνης Α σε συμπληρώματα είναι παλμιτική ρετινόλη και οξική ρετινόλη. Η β-καροτίνη είναι επίσης μια κοινή πηγή βιταμίνης Α σε συμπληρώμα, αν και πολλά συμπληρώματα παρέχουν ένα συνδυασμό ρετινόλης και β-καροτένιο[202]. Εάν ένα ποσοστό της συνολικής περιεκτικότητας σε βιταμίνη Α προέρχεται από β-καροτένιο, η πληροφορία αυτή περιλαμβάνεται στην ετικέτα με τις Διατροφικές Πληροφορίες του συμπληρώματος. Ορισμένα συμπληρώματα πολυβιταμινών διαθέσιμα στις ΗΠΑ παρέχουν έως 5000 IU πρόδρομων μορίων βιταμίνης Α, που αντιστοιχούν σε 1.500 µg PAE, η οποία είναι ουσιαστικά περισσότερο από την RDA για τη βιταμίνη Α. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι οι ημερήσιες τιμές (DV) που χρησιμοποιείται από την Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) για την επισήμανση των συμπληρωμάτων βασίζονται στην RDA που προσδιορίστηκε το 1968 και όχι στο πιο πρόσφατο RDA. Πολυβιταμινούχα συμπληρώματα συνήθως παρέχουν το 100% του DV για τα περισσότερα θρεπτικά συστατικά. Η πρόσληψη ρετινόλης της τάξεως των 5000 IU / ημέρα (1.500 µg PAE) μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο της οστεοπόρωσης σε ηλικιωμένους ενήλικες γι αυτό και ορισμένες εταιρείες έχουν μειώσει το περιεχόμενο ρετινόλης σε πολυβιταμινούχα συμπληρώματα τους σε 2.500IU (750mg PAE)[203].

Figure 4. An Example of a Multivitamin/Mineral Supplement Label

Note: 50% (2,500 IU) of vitamin A is supplied as β -carotene, while the rest (2,500 IU) is supplied as retinol.

Supplement Facts	
Serving Size 1 Tablet	
Each Tablet Contains	% Daily Value
Vitamin A 5000 I.U. (50% as Beta Carotene)	100%
Vitamin C 60 mg	100%
Vitamin D 400 I.U.	100%
Vitamin E 30 I.U.	100%
Vitamin K 25 mcg	31%
Thiamin (Vitamin B1) 1.5 mg	100%
Riboflavin (Vitamin B2) 1.7 mg	100%
Niacin 20 mg	100%
Vitamin B6 2 mg	100%
Folic Acid 400 mcg	100%
Vitamin B12 6 mcg	100%
Biotin 30 mcg	10%
Pantothenic Acid 10 mg	100%
Calcium 160 mg	16%
Iron 18 mg	100%
Phosphorus 110 mg	11%
Iodine 150 mcg	100%
Magnesium 100 mg	25%
Zinc 15 mg	100%
Selenium 20 mcg	29%
Copper 2 mg	100%
Manganese 2 mg	100%
Chromium 120 mcg	100%
Molybdenum 75 mcg	100%
Chloride 72 mg	2%
Potassium 80 mg	2%
Boron 150 mcg	*
Nickel 5 mcg	*
Silicon 2 mg	*
Tin 10 mcg	*
Vanadium 10 mcg	*
Lutein 250 mcg	*
* Daily Value (DV) not established	

Πίνακας. Ανώτερο Ανεκτό Επίπεδο πρόσληψης (UL) για Πρόδρομη βιταμίνη Α

Ηλικιακή ομάδα	μg PAE / ημέρα	IU / ημέρα *
Βρέφη 0-12 μηνών	600	2.000
Παιδιά 1-3 ετών	600	2.000
Παιδιά 4-8 ετών	900	3.000
Παιδιά 9-13 ετών	1.700	5667
Εφήβους 14-18 ετών	2.800	9333
Ενήλικες 19 χρόνων και άνω	3.000	10.000

* 1 IU προσχηματισμένων βιταμίνης Α είναι ισοδύναμο με 0,3 μg PAE, και 1 μg PAE είναι ισοδύναμη με 3.33 IU προσχηματισμένων βιταμίνης Α

Βιταμίνη Α και καρκίνος μαστού:

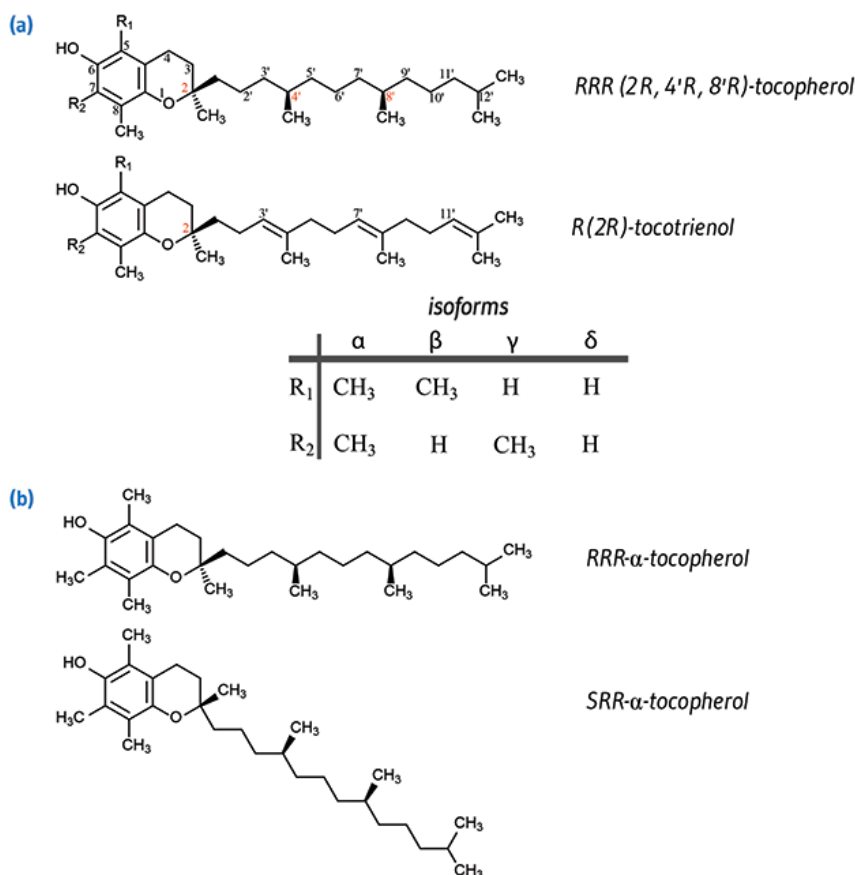
Μερικές μελέτες κοόρτης αναφεραν ότι στις γυναίκες που αναλύθηκαν στη μελέτη «Πρωτοβουλία για την Υγεία των Γυναικών» οι επαναλαμβανόμενες μετρήσεις έδειξαν ότι στον ορό το α-καροτένιο και β-καροτένιο ήταν αντιστρόφως συνδεδεμένο με τον ΚΜ. Από 14 μελέτες ασθενών-μαρτύρων που διερεύνησαν την πρόσληψη των καροτενοειδών, οι 6 παρατήρησαν ισχυρή ή μέτρια προστατευτική δράση έναντι στην πρώτη εμφάνιση καρκίνου του μαστού[204]. 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[205].

BITAMINΗ Ε:

Η βιταμίνη Ε περιλαμβάνει 8 λιποδιαλυτές μορφές α-, β-, γ- και δ- τοκοφερόλη και α-, β-, γ-, και δ-τοκοτριενόλη. Ωστόσο, ο οργανισμός χρησιμοποιεί κατά προτίμηση α-τοκοφερόλη και μόνο τα συμπληρώματα α-τοκοφερόλης μπορούν να αντιστρέψουν τα συμπτώματα ανεπάρκειας της βιταμίνης Ε στον οργανισμό. Η α-τοκοφερόλη έχει

αλυσιδωτή αντιοξειδωτική δράση, με σκοπό την αποφυγή της διάδοσης των ελευθέρων ριζών στις μεμβράνες και το πλάσμα των λιποπρωτεϊνών. Η α-τοκοφερόλη είναι επίσης πιθανόν εμπλέκεται στην ενίσχυση ορισμένων διαδικασιών της κυτταρικής ανοσίας. Ανεπάρκεια βιταμίνης Ε μπορεί να προκαλείται από διαταραχές απορρόφησης λίπους ή από γενετικές ανωμαλίες που επηρεάζουν τη μεταφορά της βιταμίνης Ε. Σοβαρά συμπτώματα ανεπάρκειας βιταμίνης Ε περιλαμβάνουν αταξία, περιφερική νευροπάθεια, μυϊκή αδυναμία, και βλάβη στον αμφιβληστροειδή χιτώνα του ματιού. Η τρέχουσα συνιστώμενη διαιτητική πρόσληψη (RDA) είναι 15 mg / ημέρα α-τοκοφερόλης. Εκτιμάται ότι πάνω από το 90% των Αμερικανών ενηλίκων δεν πληρούν την εκτιμώμενη μέση απαίτηση (EAR) των 12 mg / ημέρα της α-τοκοφερόλης. Τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες παρατήρησης για πρωτογενή ή / και δευτερογενή πρόληψη των χρόνιων ασθενειών, όπως τα καρδιαγγειακά νοσήματα, ο καρκίνος και ο καταρράκτης, δεν υποστηρίζουν προς το παρόν μια προληπτική επίδραση της συμπληρωματικής χορήγησης α-τοκοφερόλης. Οι σπόροι των φυτών, ιδιαίτερα οι ηλιόσποροι, τα αμύγδαλα και τα φουντούκια είναι πλούσιες πηγές της α-τοκοφερόλης καθώς επίσης και πολλά φυτικά έλαια (όπως το ελαιόλαδο και το έλαιο canola). Άλλες πηγές περιλαμβάνουν την ντομάτα, το αβοκάντο, το σπανάκι, τα σπαράγγια, το σέσκουλο και το μπρόκολο[181]. Υψηλές δόσεις συμπληρωμάτων α-τοκοφερόλης μπορεί να παρεμβαίνουν στην πήξη του αίματος παρεμβαίνοντας στη δράση της βιταμίνης Κ και να αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας σε άτομα που παίρνουν αντιπηκτική αγωγή. Ένα ανώτερο ανεκτό επίπεδο πρόσληψης (UL) για την α-τοκοφερόλη σε ενήλικες ανέρχεται σε 1.000 mg / ημέρα και ισχύει για όλα τα πιθανά στερεοϊσομερή της α-τοκοφερόλης. Ο όρος βιταμίνη Ε περιγράφει μία οικογένεια οκτώ λιποδιαλυτών μορίων με αντιοξειδωτικές δραστηριότητες: τέσσερις ισομορφές τοκοφερόλης (α-, β-, γ-, και δ-τοκοφερόλη) και τέσσερις ισομορφές τοκοτριενόλης (α-, β-, γ-, και δ-τοκοτριενόλη) (**Σχήμα 1**). Μόνο μια μορφή, η α-τοκοφερόλη, ικανοποιεί τις απαιτήσεις του ανθρώπου για βιταμίνη Ε. Στο ανθρώπινο ήπαρ, η α-τοκοφερόλη είναι η μορφή της βιταμίνης Ε που συνδέεται εκλεκτικά με α-τοκοφερόλη-πρωτεΐνη- μεταφοράς (α-TTP) και ενσωματώνεται σε λιποπρωτεΐνες που μεταφέρουν την α-τοκοφερόλη στο αίμα για παράδοση σε εξωηπατικούς ιστούς. Ως εκ τούτου, η α-τοκοφερόλη είναι η κυρίαρχη μορφή της βιταμίνης Ε που βρίσκεται στο αίμα και τους ιστούς[206]. Επιπλέον, α-τοκοφερόλη φαίνεται να είναι η μορφή της βιταμίνης Ε με τη μεγαλύτερη διατροφική σημασία.

Figure 1. Chemical Structures of Vitamin E Isoforms



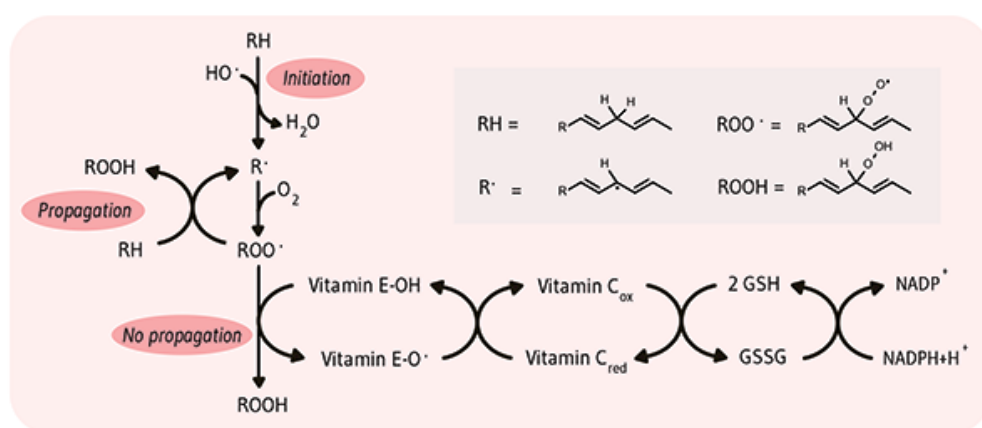
(a) Tocotrienols differ from tocopherols in that they have an unsaturated side chain. The four isoforms of both tocopherol (α -, β -, γ -, and δ -tocopherol) and tocotrienol (α -, β -, γ -, and δ -tocotrienol) differ by the presence or absence of methyl groups on the chromanol ring (R_1 and R_2). Natural tocopherols have an *RRR*-configuration at the three chiral centers at the 2, 4', and 8'-positions; natural tocotrienols have an *R*-configuration at the 2-position. Among the eight isoforms of vitamin E, only α -tocopherol ($R_1 = \text{CH}_3$ and $R_2 = \text{CH}_3$) has been found to reverse vitamin E deficiency symptoms in humans. (b) Chemically synthesized α -tocopherol, known as *all-rac-α-tocopherol*, contains a mixture of eight stereoisomers that arose from the three chiral carbons at the positions 2, 4', and 8': *RRR* and *SRR* (shown here), and *RSR*, *RRS*, *RSS*, *SSR*, *SRS*, and *SSS*. Because only stereoisomers with an *R*-configuration in position 2 (aka *2R*-stereoisomers) of α -tocopherol meet human vitamin E requirements, half of the stereoisomers present in *all-rac-α-tocopherol* (*RRR*, *RSR*, *RRS*, and *RSS*) are considered to be biologically active forms of vitamin E.

Αντιοξειδωτική δράση:

Η κύρια λειτουργία της α τοκοφερόλης στον οργανισμό είναι ότι είναι ένα ισχυρό λιποδιαλυτό αντιοξειδωτικό. Τα λίπη τα οποία αποτελούν αναπόσπαστο συστατικό όλων των κυτταρικών μεμβρανών, είναι ευάλωτα σε βλάβες από την υπεροξείδωση των λιπιδίων από τις ελεύθερες ρίζες. Η α -τοκοφερόλη εντοπίζει τις ρίζες υπεροξυλίου και έτσι παρεμποδίζει την αλυσιδωτή αντίδραση οξείδωσης των λιπιδίων (Σχήμα). Όταν ένα μόριο της α -τοκοφερόλης εξουδετερώνει μια ελεύθερη ρίζα, οξειδώνεται και η αντιοξειδωτική ικανότητά της χάνεται. Άλλα αντιοξειδωτικά, όπως η βιταμίνη C, είναι σε θέση να αναπαράγουν την αντιοξειδωτική ικανότητα του α -τοκοφερόλης. Εκτός από τη διατήρηση

της ακεραιότητας των μεμβρανών των κυττάρων σε όλο το σώμα, η α-τοκοφερόλη προστατεύει τα λίπη που βρίσκονται με τη μορφή λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL) από την οξείδωση. Οι λιποπρωτεΐνες είναι σωματίδια που αποτελούνται από λιπίδια και πρωτεΐνες για τη μεταφορά των λιπών στο αίμα. Οι LDL μεταφέρουν τη χοληστερόλη από το ήπαρ στους ιστούς του σώματος. Οι οξειδωμένες LDL σχετίζονται με την ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου καθώς και με τον καρκίνο[207].

Figure 2. Antioxidant Activity of α-Tocopherol



The peroxidation of unsaturated lipids leads to the formation of lipid peroxyl radicals ($\text{ROO}\cdot$), which easily diffuse in biological systems. Peroxyl 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 peroxyl 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 peroxyl radical; ROOH , hydroperoxide; Vitamin E-OH, α-tocopherol (reduced form); Vitamin E-O•, tocopheroxyl radical (oxidized form); Vitamin C_{ox}, dehydroascorbate (oxidized vitamin C); Vitamin C_{red}, ascorbate (reduced vitamin C).

Επιδράσεις στην κυτταρική ανοσία:

Οι λειτουργίες της α τοκοφερόλης σχετίζονται με την αντιοξειδωτική της ικανότητα. Για παράδειγμα, η α-τοκοφερόλη μπορεί να προστατεύσει τις φυσιολογικές ιδιότητες των λιπιδίων των μεμβρανών διπλοστοιβάδας και μπορεί να επηρεάσει τη δραστηριότητα των μεμβρανικών πρωτεϊνών και ενζύμων. Σε μελέτες κυτταρικής καλλιέργειας, η α-τοκοφερόλη βρέθηκε να βελτιώνει το σχηματισμό μίας συγκολλητικής συνδέσεως (γνωστή ως ανοσολογική σύναψη) μεταξύ Τ λεμφοκυττάρων και αντιγόνο –παρουσιαστικών κυττάρων (APC), η οποία τελικά οδήγησε την ενεργοποίηση των Τ κυττάρων και τον πολλαπλασιασμό τους[208, 209].

Συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη:

Το RDA για τη βιταμίνη Ε αναθεωρήθηκε τελευταία από το Διοικητικό Συμβούλιο Τροφίμων και Διατροφής του Ινστιτούτου Ιατρικής των ΗΠΑ το 2000 (**Πίνακας**)[186]. Η RDA βασίζεται σε μεγάλο βαθμό στα αποτελέσματα των μελετών που έγιναν τη δεκαετία του 1950 σε άνδρες που τρέφονται με δίαιτα ανεπαρκή σε βιταμίνη Ε. Σε μια ανάλυση σε δοκιμαστικό σωλήνα, η βιταμίνη Ε καταστέλλει τη διάσπαση των ερυθρών αιμοσφαιρίων (γνωστή ως αιμόλυση) που προκαλείται από το υπεροξείδιο του υδρογόνου. Επειδή η αιμόλυση έχει επίσης παρατηρηθεί σε παιδιά με σοβαρή ανεπάρκεια βιταμίνης Ε, η προληπτική επίδραση της βιταμίνης Ε στην οξειδωτική βλάβη που προκαλείται από αιμόλυση θεωρήθηκε ως μια κλινικά αποδεκτή για την εκτίμηση των επιπέδων βιταμίνης Ε στον οργανισμό. Αυτό σημαίνει ότι η τελευταία RDA για τη βιταμίνη Ε εξακολουθεί να βασίζεται στην πρόληψη των συμπτωμάτων ανεπάρκειας και όχι στην προαγωγή της υγείας και την πρόληψη των χρόνιων ασθενειών. Οι μορφές της α-τοκοφερόλης που πληρούν τις συνιστώμενες προσλήψεις είναι η RRR -α-τοκοφερόλη – η μόνη μορφή βιταμίνης Ε που απαντάται στη φύση και τα τρία συνθετικά ισομερή, RRS -, RSR - και RSS -α-τοκοφερόλη τα οποία βρίσκονται σε συμπληρώματα και εμπλουτισμένα τρόφιμα.

Ο Πίνακας παραθέτει το RDA για την α-τοκοφερόλη που εκφράζονται τόσο σε χιλιοστόγραμμα (mg) όσο και διεθνείς μονάδες (IU).

Πίνακας 1. Συνιστώμενη Ημερήσια Πρόσληψη (ΣΗΠ) για την α-τοκοφερόλη

Στάδιο ζωής	Ηλικία	Τα αρσενικά		Τα θηλυκά	
		mg / ημέρα	IU / ημέρα	mg / ημέρα	IU / ημέρα
Βρέφη (AI)	0-6 μήνες	4	6	4	6
Βρέφη (AI)	7-12 μήνες	5	7.5	5	7.5
Παιδιά	1-3 χρόνια	6	9	6	9
Παιδιά	4-8 χρόνια	7	10.5	7.5	10.5
Παιδιά	9-13 χρόνια	11	16.5	11	16.5

Εφήβους	14-18 χρόνια	15	22.5	15	22.5
Ενήλικες	19 χρόνια και άνω	15	22.5	15	22.5
Εγκυμοσύνη	όλες οι ηλικίες	-	-	15	22.5
Θηλασμός	όλες οι ηλικίες	-	-	19	28,5

Οι * Οι συνιστώμενες προσλήψεις περιορίζονται σε 2R -stereoisomeric μορφές α-τοκοφερόλης. [#] Ένα mg 2 R -α-τοκοφερόλη είναι ισοδύναμη με 1.5 IU, και 1 IU είναι ισοδύναμο με 0,67 mg του 2R -α-τοκοφερόλη.

Βιταμίνη E και καρκίνος:

Η οξειδωτική βλάβη στο DNA από ελεύθερες ρίζες οδηγεί σε μεταλλάξεις που συμβάλουν 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[186]. Πιο πρόσφατη προοπτική μελέτη αξιολόγησε τη σχέση μεταξύ της μακροχρόνιας χρήσης των συμπληρωματικών βιταμινών (πρόσληψη 10 ετών) και του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα σε μία ομάδα από 77.126 άνδρες και γυναίκες[210]. Δεν αναφέρθηκε συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης πολυβιταμινών, βιταμίνης C, βιταμίνης E, φολικού οξέος και του κινδύνου για καρκίνου του πνεύμονα. Ωστόσο, η χρήση των συμπληρωμάτων βιταμίνης E καπνιστές αλλά όχι σε πρώην καπνιστές συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο κατά 11% του καρκίνου του πνεύμονα για κάθε αύξηση 100 mg/ ημέρα, ενώ πρόσληψη μεγαλύτερη από 215 mg / ημέρα ήταν συνδεδεμένη με αύξηση κατά 29% του κινδύνου για μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα[210]. Μέχρι σήμερα, οι περισσότερες κλινικές μελέτες έχουν αποτύχει να βρουν οποιεσδήποτε ευεργετικές επιδράσεις της βιταμίνης E για τον κίνδυνο διαφόρων μορφών καρκίνου. Σε μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή με ελεγχόμενο φάρμακο (placebo) (RCT) σε 39.876 γυναίκες που συμμετείχαν στη Μελέτη Υγείας Γυναικών βρέθηκε ότι η συμπλήρωση με 600 IU (400 mg) του RRR -α-τοκοφερόλης κάθε δεύτερη μέρα για 10 χρόνια δεν είχε καμία επίδραση στη συνολική συχνότητα εμφάνισης καρκίνου ή στο θάνατων από καρκίνο. Ωστόσο, τα αποτελέσματα των μεγάλων τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων

μελετών έχουν υποδείξει ότι συμπληρώματα βιταμίνης E μπορεί να επηρεάσουν τον κίνδυνο καρκίνου του[211].

Βιταμίνη E και καρκίνος μαστού:

Διάφορες μελέτες έχουν εξετάσει πιθανές συσχετίσεις μεταξύ της πρόσληψης α-τοκοφερόλης (βιταμίνης E) και του ΚΜ. Ορισμένες προοπτικές μελέτες ανέφεραν απουσία συσχέτισης μεταξύ της διαιτητικής πρόσληψης βιταμίνης E και του κινδύνου εμφάνισης ΚΜ[4, 212]. Σε μία από τις μελέτες αυτές, προτάθηκε αρχικά μια ασθενώς προστατευτική δράση που εξαφανίστηκε εντελώς, όταν η βιταμίνη A συμπεριλήφθηκε στο μοντέλο ανάλυσης. Τρεις μελέτες ασθενών-μαρτύρων ανέφεραν αδύναμη προστατευτική επίδραση για την υψηλότερη κατανάλωση[213, 214] και από την άλλη πλευρά 2 μελέτες ανέφεραν απουσία κινδύνου[4]. Μια μελέτη επιβίωσης αναφέρει ότι οι γυναίκες με τα υψηλότερα επίπεδα διαιτητικής πρόσληψη βιταμίνης E πριν από την εκδήλωση της νόσου, είχαν μικρότερο κίνδυνο θανάτου από τον ΚΜ. Τα τελευταία χρόνια, πρόσθετα αποδεικτικά στοιχεία για την δράση της βιταμίνης E 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[4]. Επίσης, έχουν αναφερθεί αντι-αγγειογενετικές ικανότητες, αντιοξειδωτικές δράσεις καθώς και βελτίωση του προφλεγμονώδους προφίλ των ασθενών μέσω μείωσης της CRP[215]. 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 του μαστού, ενώ άλλες δεν έδειξαν τέτοια σχέση[4, 215, 216].

ΦΥΛΛΙΚΟ ΟΞΥ:

Η πρόσληψη φυλλικού οξέος σε σχέση με την εμφάνιση καρκίνου του μαστού απαιτεί περισσότερη έρευνα, καθώς τα μέχρι τώρα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα. Μετα-ανάλυση τόσο προοπτικών μελετών όσο και μελετών ασθενών-μαρτύρων έδειξε ότι δεν υπάρχει σχέση ανάμεσα στην διαιτητική πρόσληψη φυλλικού οξέος και την εμφάνιση του καρκίνου[217]. Προοπτική μελέτη έδειξε ότι η αυξημένη διαιτητική πρόσληψη φυλλικού συσχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης μετεμμηνοπαυσιακού ΚΜ [218]. Η επίδραση του φυλλικού οξέος έχει μελετηθεί σε σχέση με την κατανάλωση αλκοόλ υποστηρίζοντας ότι το πρώτο μπορεί να αντισταθμίσει τη θετική επίδραση που ασκεί το δεύτερο στην εμφάνιση του καρκίνου[219, 220].

Αλκοόλ και πρόσληψη φυλλικού οξέος

Πολλές επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει τη θετική συσχέτιση μεταξύ κατανάλωσης αλκοόλ και ανάπτυξης καρκίνου του μαστού τόσο σε προεμμηνοπαυσιακές όσο και σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες .

Επίσης έχει βρεθεί ότι οι γυναίκες που καταναλώνουν περισσότερα από 13 γρ αλκοόλ την ημέρα έχουν μικρότερα ποσοστά επιβίωσης[221]. Παρόλο που ο ακριβής μηχανισμός δεν έχει διευκρινιστεί έχουν γίνει μεγάλα βήματα για την εξήγηση του. Το αλκοόλ δρα μέσω του πρώτου του μεταβολίτη ,ακεταλδεύδη, που έχει χαρακτηριστεί ως καρκινογόνο. Επίσης μπορεί να προάγει την παραγωγή όγκων οδηγώντας σε αυξημένη προκαρκινική δράση[222]. Επίσης το αλκοόλ οδηγεί σε αυξημένη έκθεση σε ενδογενείς παράγοντες ,καταστέλλει το ανοσοποιητικό σύστημα, διαφοροποιεί τις διατροφικές και ενισχύει ελλείψεις θρεπτικών συστατικών όπως φυλλικό, B6, B12, βιτ-D, βιτ-A ,βιτ-E και σελήνιο που όλα αυτά ενισχύουν τον οργανισμό ώστε να παλέψει την καρκινογένεση[223]. Αυξημένη πρόσληψη φυλλικού οξέος ίσως παίζει ρόλο στην προστασία από καρκίνο του μαστού σε γυναίκες που καταναλώνουν αλκοόλ[224].

ΦΥΤΟΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ:

Τα φυτοοιστρογόνα είναι φυτικές ενώσεις που έχουν παρόμοιες δομικές και λειτουργικές ιδιότητες με τα οιστρογόνα των θηλαστικών, γεγονός που καθιστά δυνατή τη σύνδεσή τους στους οιστρογονικούς υποδοχείς των τελευταίων[225]. Παράλληλα, έχουν προταθεί και άλλοι αντικαρκινικοί μηχανισμοί, ανεξάρτητοι από τους ορμονικούς υποδοχείς, που σχετίζονται με αναστολή της αγγειογένεσης, του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και διέγερση της απόπτωσης[226]. Τις τρεις κύριες τάξεις των φυτοοιστρογόνων αποτελούν: οι ισοφλαβόνες, οι λιγνάνες και οι coumestans. Οι ισοφλαβόνες ανιχνεύονται σε μεγάλα ποσοστά στη σόγια και τα προϊόντα της και έχει αποδειχθεί ότι ασκούν ασθενείς οιστρογονικές επιδράσεις και έχουν αντικαρκινικές ιδιότητες[227]. Με βάση πρόσφατη μετα-ανάλυση προοπτικών μελετών βρέθηκε μια στατιστικά σημαντική μείωση της τάξης του 11% στον κίνδυνο εμφάνισης του καρκίνου μαστού σε γυναίκες με υψηλά επίπεδα πρόσληψης ισοφλαβονών. Στους ασιατικούς πληθυσμούς η μείωση ήταν περισσότερο έντονη σε σχέση με τις δυτικές χώρες, στις οποίες δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ της κατανάλωσης σόγιας και την εμφάνιση καρκίνου του μαστού[228]. Το γεγονός αυτό εξηγείται είτε από τις διαφορετικές ποσότητες σόγιας που καταναλώνονται από τους δύο πληθυσμούς, με τις μεγαλύτερες ποσότητες που καταναλώνουν στην Δύση να είναι και πάλι αρκετά μικρότερες από τις αντίστοιχες ασιατικές, είτε από την πρόωρη

έκθεση των ασιατικών πληθυσμών στην κατανάλωση σόγιας η οποία συνεχίζεται εφ' όρου ζωής[229].

Άλλα Στοιχεία της Διατροφής

Τρόπος Μαγειρέματος: Πειραματικές μελέτες έχουν αναδείξει τις ετεροκυκλικές αμίνες στην δίαιτα, και ιδιαίτερα στο καλοψημένο κρέας, ως πιθανά καρκινογόνα στοιχεία. Όσον αφορά στις επιδημιολογικές μελέτες τα αντίστοιχα ευρήματα δεν υποστηρίζουν πάντα την αρχική υπόθεση. Σε μεγάλο βαθμό προοπτικές έρευνες δεν δείχνουν καμιά συσχέτιση ανάμεσα στην κατανάλωση ετεροκυκλικών αμινών και πιθανής καρκινογένεσης στο μαστικό αδένα[167].

Αλκοόλ: Το αλκοόλ αποτελεί έναν τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού που έχει μελετηθεί εκτεταμένα, και σε συνδυασμό με συγκεκριμένους παθογενετικούς μηχανισμούς που έχουν προταθεί, έχει δώσει ξεκάθαρα επιβαρυντικά αποτελέσματα[230] και συγκαταλέγεται ανάμεσα στους καρκινογόνους παράγοντες του μαστού που χαίρουν επαρκούς τεκμηρίωσης[231]. Πρόσφατη μετα-ανάλυση επιβεβαίωσε τη συσχέτιση ανάμεσα στην κατανάλωση αλκοόλ και την εμφάνιση καρκίνου, η οποία μπορεί να θεωρηθεί αιτιολογική. Η κατανάλωση αλκοόλ βρέθηκε να συσχετίζεται με 11% αύξηση του κινδύνου για ΚΜ σε σχέση με τη μη-κατανάλωση, ενώ η αύξηση στην κατανάλωση αλκοόλ κατά 10 g/d συσχετίστηκε με 12% αύξηση στον κίνδυνο για εμφάνιση ΚΜ[232]. Ο κίνδυνος δε φαίνεται να σχετίζεται με το είδος του ποτού που καταναλώνεται[120, 233] ούτε με την ύπαρξη εμμηνόπαυσης ή όχι[232, 234]. Με βάση τα δεδομένα από την προοπτική μελέτη “Nurses’ Health Study” φαίνεται και πάλι η κατανάλωση αλκοόλ να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού, της τάξης του 15%, ακόμη και σε χαμηλά επίπεδα που αφορούν σε κατανάλωση 5 με 10 g την ημέρα και αντιστοιχούν σε 2 με 3 ποτήρια κρασιού εβδομαδιαίως, ενώ σε περιπτώσεις που η κατανάλωση φτάνει τα 30 g αλκοόλ ημερησίως τουλάχιστον ο κίνδυνος αυξάνεται στο 51%[234]. Η αύξηση στον κίνδυνο επιβεβαιώνεται και από άλλες έρευνες, αλλά παρατηρείται στις περιπτώσεις κατανάλωσης του αλκοόλ σε μέτριες ποσότητες[235]. Αντίθετα, σε μελέτη ασθενών-μαρτύρων που αφορούσε σε πληθυσμό της Νότια Γαλλίας, όπου η κατανάλωση αλκοόλ συνδέεται κατά κύριο λόγο με την πρόσληψη κρασιού, παρατηρήθηκε ότι η συχνή μέτρια κατανάλωση κρασιού μεταξύ 10 με 12 g ημερησίως έχει προστατευτική δράση σε σχέση

με τη σποραδική ή τη μη-κατανάλωση[233], γεγονός που εξηγείται από τα υψηλά επίπεδα αντιοξειδωτικών και ρεσβερατρόλης του κρασιού[236]. Σε περιπτώσεις που μελετάται και η συσχέτιση της κατανάλωσης αλκοόλ με τον τύπο του καρκίνου υπάρχουν ενδείξεις ότι η συσχέτιση αφορά στους ορμονοεξαρτώμενους τύπους[234]. Σύμφωνα με τα παραπάνω έχουν προταθεί διαφορετικοί μηχανισμοί που επεξηγούν τη συσχέτιση της κατανάλωσης αλκοόλ με τον αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του μαστού, οι οποίοι αφορούν σε επιδράσεις στα επίπεδα των οιστρογόνων και των αντίστοιχων υποδοχέων, στη μεταλλαξιογένεση μέσω της παραγωγής ακεταλδεϋδης και ελεύθερων ριζών, στο μεταβολισμό του αλκοόλ σε σχέση και με άλλα διατροφικά στοιχεία όπως είναι το φυλλικό οξύ[237].

Ενεργειακό ισοζύγιο.

Το δυτικό διαιτητικό πρότυπο είναι ταυτόχρονα συνδεδεμένο με αυξημένη πρόσληψη διαιτητικού λίπους ,απλών υδατανθράκων ,και ζάχαρης και μειωμένη διαιτητική πρόσληψη φρούτων, λαχανικών, οσπρίων και διαιτητικών ινών. Αυτό το διαιτητικό πρότυπο έχει επανειλημμένως σχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του μαστού. Η παχυσαρκία και η φυσική δραστηριότητα έχουν διερευνηθεί αρκετά σχετικά με τον καρκίνο του μαστού. Έρευνες τόσο στην Αμερική όσο και στην Ευρώπη έχουν δείξει ότι η παχυσαρκία και η πρόσληψη βάρους αυξάνει τον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Ο μηχανισμός του παραπάνω είναι πιθανότατα τα υψηλά επίπεδα ενδογενών οιστρογόνων στις παχύσαρκες γυναίκες αφού ο λιπώδης ιστός είναι μετατροπέας των ανδρογόνων σε οιστρογόνα[238]. Το υπερβάλλον σωματικό βάρος επίσης επηρεάζει και την επανεμφάνιση του καρκίνου του μαστού όπως και την επιβίωση .Υπέρβαρες γυναίκες ή γυναίκες που πήραν βάρος μετά τη διάγνωση έχουν λιγότερες πιθανότητες επιβίωσης από εκείνες που διατηρούν ένα φυσιολογικό δείκτη μάζας σώματος. Γενικά μπορούμε να πούμε ότι όπως προέκυψε από έρευνες το μεταβολικό σύνδρομο ,το οποίου σημαντικό σκέλος είναι η παχυσαρκία, είναι ένας ανεξάρτητος επιβαρυντικός παράγοντας για καρκίνο του μαστού[239]. Η φυσική δραστηριότητα με σκοπό τη διατήρηση υγιούς σωματικού βάρους είτε πρόκειται για άσκηση είτε για συμμετοχή σε sports έχει προφανή θετικό αποτέλεσμα στο κίνδυνο για καρκίνο του μαστού. Ίσως καθυστερεί την ηλικία έναρξης της έμμηνου ρύσεως και τροποποιεί τα βιοδιαθέσιμα επίπεδα οιστρογόνων[240].

ΤΡΟΦΙΜΑ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΜΑΣΤΟΥ:

➤ Πράσινο τσάι:

Το πράσινο τσάι που φύεται σε ιδιαίτερα υγρά κλίματα περιέχει πολυάριθμες πολυφαινόλες που ονομάζονται κατεχίνες. Μία από αυτές, η επιγαλλοκατεχίνη του γαλλικού οξέος (epigallocatechin gallate-EGCG) είναι ένα από τα ισχυρότερα μόρια κατά του σχηματισμού νέων αιμοφόρων αγγείων από τα καρκινικά κύτταρα. Η EGCG εναποτίθεται στην επιφάνεια των κάθε κυττάρου και καλύπτει τους υποδοχείς που δίνουν τα σήματα που επιτρέπουν την εισβολή ξένων κυττάρων όπως τα καρκινικά κύτταρα στους παρακείμενους ιστούς. Στο εργαστήριο μοριακής ιατρικής στο Μόντρεαλ, ο Ρισάρ Μπελιβό και η ομάδα του μελέτησαν τις επιδράσεις της EGCG από το πράσινο τσάι σε αρκετές γραμμές καρκινικών κυττάρων. Παρατήρησαν ότι επιβράδυνε σημαντικά την εξέλιξη του ΚΜ καθώς επίσης και της λευχαιμίας, του καρκίνου του προστάτη, του νεφρού, του δέρματος και του στόματος. Το πράσινο τσάι δρα επίσης αποτοξινωτικά ενεργοποιώντας τους μηχανισμούς του ήπατος που αποβάλλουν τις καρκινικές τοξίνες από το σώμα[241]. Στο εργαστήριο έχει αποδειχθεί ότι καταστέλλει τις επιδράσεις των χημικών καρκινογόνων που ευθύνονται για τον ΚΜ αλλά και του οισοφάγου, στομάχου, παχέος εντέρου και των πνευμόνων. Στο εργαστήριο Διατροφής και Μεταβολισμού του πανεπιστημίου Χάρβαρντ έχει αποδειχθεί ότι το πράσινο τσάι έχει ευεργετική επίδραση στον ΚΜ και του προστάτη[242]. Υπάρχει συνεχώς αυξανόμενη βιβλιογραφική υποστήριξη για την απενεργοποίηση της αρωματάσης από τις πολυφαινόλες του αφεψήματος[243]. Σε μια μελέτη ασθενών- μαρτύρων των Elliasen και συν 2006 που προέκυψε μέσα από τη Nurse's Health Study II, φάνηκε πως η κατανάλωση πράσινου τσαγιού μείωσε την οιστραδιόλη της ωοθηλακικής φάσης (και όχι της ωχρινικής), η οποία και σχετίζεται με την εμφάνιση ΚΜ. Υπάρχουν και εργασίες όπως η μετα-ανάλυση των Sun και συν, 2006 οι οποίες δεν βρήκαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση. Οι Dai και συν 2010 στη μελέτη ασθενών- μαρτύρων Shanghai Breast Cancer Study έδειξαν ότι φαίνεται να υπά'ρχει συσχέτιση με την ποσότητα, την ηλικία έναρξης συστηματικής κατανάλωσης και το καθεστώς εμμηνοπαυσής ή μη[244].

➤ Χρυσόρριζα ή κουρκούμη:

Η ρίζα της χρυσόρριζας δίνει την κίτρινη σκόνη που ονομάζουμε κουρκουμά (κουρκούμη) και η οποία περιέχεται και στο μίγμα μπαχαρικών που ονομάζουμε κίτρινο κάρι. Το κύριο αντικαρκινικό και αντιφλεγμονώδες συστατικό είναι η κουρκουμίνη. Στο εργαστήριο η κουρκουμίνη αναστέλλει την ανάπτυξη πολλών μορφών καρκίνου όπως ο ΚΜ, του

προστάτη, παχέος εντέρου, του ήπατος, του στομάχου, των πνευμόνων, των ωοθηκών καθώς και της λευχαιμίας. Στον αντικαρκινικό κέντρο M.Nt. Άντερσον στο Χιούστον, ο καθηγητής Bharat Aggarwal, PhD (επικεφαλής του τμήματος εργαστηρίου που εργάζεται πάνω σε αντικαρκινικές θεραπείες) και οι συνεργάτες του το 2005 απέδειξαν ότι η κουρκουμίνη μπορεί να αναστείλει τους όγκους καρκίνου του μαστού (παρεμποδίζοντας και τις μεταστάσεις) που δεν ανταποκρίνονται πλέον στη θεραπεία με Taxol. Το 2008 το Journal of the National Cancer Institute δημοσίευσε τις μελέτες του Aggarwal σε ένα κύριο άρθρο με τίτλο «συστατικό του κάρι καταπολεμά τον καρκίνο στην κλινική» και ανακοίνωσε ότι διεξάγονται περισσότερες από είκοσι κλινικές δοκιμές για τη δράση του[245]. Η εξαιρετική επίδραση της χρυσόρριζας οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στην ικανότητά της να παρεμποδίζει τον NF-kappa B ο οποίος προστατεύει τα καρκινικά κύτταρα από τους αμυντικούς μηχανισμούς του σώματος. Ερευνητές στην Ταιβάν χρησιμοποίησαν χρυσόρριζα σε κάψουλες για την καταπολέμηση των όγκων αλλά ανακάλυψαν ότι αφομοιώνεται ελάχιστα από το πεπτικό σύστημα. Έδειξαν επίσης ότι το πιπέρι και το τζίντζερ (συστατικά που περιέχει το κάρι) αλλά και το ελαιόλαδο αυξάνουν την απορρόφηση της κουρκουμίνης από το λεπτό έντερο κατά δυο χιλιάδες φορές[246, 247].

➤ Μούρα: βατόμουρα, φραμπουάζ, φράουλες, μύρτιλα, κεράσια

Σε εργαστηριακές μελέτες έχει αποδειχθεί ότι το ελλαγικό οξύ που υπάρχει στα φραμπουάζ και τις φράουλες σε δόσεις που ισοδυναμούν με μια φυσιολογική διατροφική μερίδα φραμπουάζ και φράουλας μπορεί να επιβραδύνει την ανάπτυξη των όγκων που είχαν εκτεθεί σε επιθετικά καρκινογόνα. Διαπιστώθηκε επίσης ότι το ελλαγικό οξύ ενεργεί ενάντια στους δυο συνηθέστερους μηχανισμούς που διεγείρουν την ανάπτυξη νέων αιμοφόρων αγγείων από τα καρκινικά κύτταρα και ονομάζονται VEGF και PDGF[248]. Το ελλαγικό οξύ παρεμποδίζει επίσης το μετασχηματισμό περιβαλλοντικών καρκινογόνων σε τοξικές ουσίες και διεγείρει την αποβολή των τοξινών. Οι τοξίνες αυτές αλληλεπιδρούν με το DNA και προκαλούν μεταλλάξεις που οδηγούν σε καρκίνο. Το γλυκαρικό οξύ που υπάρχει στα κεράσια διευκολύνει την αποβολή ξενο-οιστρογόνων (περιβαλλοντικών καρκινικών παραγόντων που επενεργούν παρόμοια με τα οιστρογόνα και διεγείρουν ορμονοεξαρτώμενους καρκίνους όπως ο ΚΜ). Οι ανθοκυανιδίνες και οι προανθοκυανιδίνες που περιέχονται στα μύρτιλα και τα βακκίνια (cranberries) έχει βρεθεί στο εργαστήριο ότι επενεργούν στην απόπτωση σε πολλές σειρές καρκινικών κυττάρων[249].

- Πυρηνόκαρπα: δαμάσκηνα, ροδάκινα, βερίκοκα, νεκταρίνια

Σύμφωνα με μία ομάδα ερευνητών στο Τέξας που εξέτασε πάνω από 100 διατροφικά είδη, τα πυρηνόκαρπα και ιδιαίτερα τα δαμάσκηνα είναι εξίσου πλούσια σε αντιοξειδωτικά συστατικά με τα μούρα. Σε εργαστηριακές δοκιμές, τα πυρηνόκαρπα έχουν δείξει την αποτελεσματικότητά τους κατά των κυττάρων του καρκίνου του μαστού αλλά και στη μείωση της χοληστερόλης[250].

- Βότανα και μπαχαρικά:

Έχει διαπιστωθεί ότι πολλά βότανα και μπαχαρικά μιμούνται τη δράση του φαρμάκου Glivec. Το φάρμακο αυτό για τους ογκολόγους έχει εγκαινιάσει μια νέα ομάδα φαρμάκων που αντί να δηλητηριάζουν τα καρκινικά κύτταρα, αναστέλλουν τους κυτταρικούς μηχανισμούς που επιτρέπουν τον καρκίνο να αναπτύσσεται. Η δράση του οφείλεται κυρίως στην αναστολή του υποδοχέα PDGF, ο οποίος αποτελεί το μήνυμα για τη δημιουργία νέων αιμοφόρων αγγείων από τα καρκινικά κύτταρα. Τα βότανα και τα μπαχαρικά που έχουν παρόμοια δράση με αυτά τα φάρμακα είναι αυτά της οικογενείας των χειλανθών (θυμάρι, ρίγανη, μαντζουράνα, βασιλικός, δενδρολίβανο) τα οποία είναι πλούσια σε λιπαρά οξέα της κατηγορίας των τερπενίων και γι αυτό είναι και ιδιαίτερα αρωματικά. Έχει αποδειχτεί ότι τα τερπένια επιδρούν σε διάφορους όγκους μειώνοντας την εξάπλωσή τους ή προκαλώντας απόπτωση των καρκινικών κυττάρων[251]. Ένα από τα τερπένια, η καρνασόλη του δενδρολίβανου, επηρεάζει την ικανότητα των καρκινικών κυττάρων να εισβάλουν σε παρακείμενους ιστούς. Ερευνητές του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου έδειξαν ότι εκχυλίσματα δενδρολίβανου βοηθούν τη χημειοθεραπεία να διεισδύσει στα καρκινικά κύτταρα. Σε καλλιέργειες ιστών, η καρνασόλη μειώνει την αντίσταση των καρκινικών κυττάρων του μαστού στη χημειοθεραπεία. Επίσης, εργαστηριακά πειράματα έδειξαν ότι η απιγενίνη που υπάρχει άφθονη στο μαϊντανό και το σέλινο καταστέλλει εντυπωσιακά την δημιουργία νέων αιμοφόρων αγγείων στον ίδιο βαθμό με αντίστοιχα φάρμακα[252].

- Τζίντζερ:

Το τζίντζερ (πιπερόριζα) ενεργεί επίσης ως ισχυρό αντιφλεγμονώδες και αντιοξειδωτικό (στον ίδιο βαθμό με τη βιταμίνη E). Δρα κατά ορισμένων καρκινικών κυττάρων και βοηθά να μειωθεί η δημιουργία νέων αιμοφόρων αγγείων. Επίσης ανακουφίζει από τη ναυτία από τη χημειοθεραπεία και την ακτινοθεραπεία[253, 254].

➤ Καφές:

Αναφορικά με την κατανάλωση καφέ, με βάση την πιο πρόσφατη συγκεντρωτική βιβλιογραφία, οι Tang και συν 2009, συμπεριέλαβαν στη μετα-ανάλυσή τους εννέα κοορτές και εννέα μελέτες ασθενών- μαρτύρων, αλλά δεν κατέληξαν σε κάποιο συμπέρασμα. Ωστόσο, πρέπει να αναφερθεί ότι ο καφές περιέχει αντιοξειδωτικά όπως οι λιγνίνες οι οποίες έχουν συσχετιστεί με μειωμένο κίνδυνο ΚΜ[255] αλλά και συστατικά όπως οι μεθυλοξανθίνες οι οποίες έχει φανεί ότι μπορεί να αυξάνουν τον κίνδυνο[256].

➤ Σταυράνθη λαχανικά:

Τα λαχανικά αυτής της οικογένειας (λαχανάκια Βρυξελλών, διάφορα είδη λάχανου, μπρόκολο, κουνουπίδι) περιέχουν σουλφοραφάνη και ινδόλη-3-καρβινόλη που είναι ισχυρά αντικαρκινικά μόρια. Η σουλφοραφάνη και η ινδόλη-3-καρβινόλη μπορούν να αποτοξινώνουν τον οργανισμό από εξωγενείς καρκινογόνες ουσίες. Επίσης δεν επιτρέπουν στα προκαρκινικά κύτταρα να αναπτυχθούν σε όγκους ενώ παράλληλα προάγουν την απόπτωση των καρκινικών κυττάρων και εμποδίζουν την αγγειογένεση[257]. Το 2009, σε μία έρευνα στο Αντικαρκινικό Ερευνητικό Ινστιτούτο του Πανεπιστημίου του Πίτσμπεργκ, ο βιολόγος δρ Σιβέντρα Σινγκ και η ομάδα του μελέτησαν την επίδραση της σουλφοραφάνης και έδειξαν ότι αυξάνει σημαντικά τη δράση των φυσικών φονικών κυττάρων κατά των όγκων πάνω από 50%. Επίσης έδειξαν εργαστηριακά ότι μειώνει τις πιθανότητες μεταστάσεων[258].

➤ Σκόρδο, κρεμμύδι, πράσο, εσάλोट, σχοινόπρασο:

Οι ενώσεις θείου του περιλαμβάνονται στα λαχανικά αυτής της κατηγορίας, μειώνουν τις καρκινογόνες επιδράσεις των νιτροζαμινών και των N-νιτρωδο-ενώσεων που παράγονται κυρίως από το ψήσιμο του κρέατος στη σχάρα ή σε πολύ υψηλές θερμοκρασίες καθώς και από την καύση του καπνού. Προάγουν την απόπτωση καρκινικών κυττάρων στον ΚΜ και τον καρκίνο του προστάτη, των πνευμόνων και της λευχαιμίας. Επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν μείωση στον καρκίνο του μαστού, του προστάτη και των νεφρών σε άτομα που είχαν αυξημένη κατανάλωση σκόρδου. Επιπλέον τα λαχανικά αυτής της κατηγορίας βοηθούν στη ρύθμιση του σακχάρου του αίματος, γεγονός που μειώνει την υπερβολική έκκριση ινσουλίνης και IGF-I και επομένως περιορίζεται η ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων[259].

➤ Λαχανικά και φρούτα πλούσια σε καροτενοειδή:

Το καρότο, το κολοκύθι, η γλυκοπατάτα, η κολοκύθα, η ντομάτα, το παντζάρι και γενικά όλα τα φρούτα και τα λαχανικά που έχουν λαμπερό χρώμα(κόκκινο, κίτρινο, πορτοκαλί, πράσινο) περιέχουν βιταμίνη Α και λυκοπένιο που έχει τη δυνατότητα να αναστέλλει την ανάπτυξη αρκετών καρκινικών γραμμών. Η λουτεΐνη, το λυκοπένιο, η φυτοένη και η κανθαξανθίνη διεγείρουν την ανάπτυξη των ανοσοκυττάρων και αυξάνουν την ικανότητά τους να επιτίθενται στα καρκινικά κύτταρα (κάνουν τα κύτταρα NK πιο επιθετικά). Μία μελέτη που παρακολουθούσε ασθενείς με ΚΜ για 6 χρόνια έδειξε ότι εκείνες που κατανάλωναν τροφές πλούσιες σε καροτενοειδή έζησαν περισσότερο[260].

➤ Ντομάτες και ντοματοχυμός:

Οι ερευνητές έχουν οδηγηθεί στο συμπέρασμα ότι το λυκοπένιο που περιέχουν η ντομάτες αυξάνει το διάστημα επιβίωσης σε ασθενείς με ΚΜ και καρκίνο του προστάτη οι οποίοι έτρωγαν ντομάτες σε τουλάχιστον 2 γεύματα την εβδομάδα. Επίσης, οι ντομάτες περιέχουν μια ολόκληρη σειρά από αντιοξειδωτικά που η συνδυασμένη δράση τους είναι πιο αποτελεσματική από τη μεμονωμένη δράση του λυκοπενίου. (οι ντομάτες πρέπει να μαγειρευτούν προκειμένου να απελευθερωθεί το λυκοπένιο, ενώ το ελαιόλαδο βελτιώνει την αφομοίωσή του[261, 262].

➤ Εσπεριδοειδή:

Τα πορτοκάλια, τα μανταρίνια, τα λεμόνια και τα γκρέιπ-φρουτ περιέχουν αντιφλεγμονώδη φλαβονοειδή όπως η τανγκερετίνη και η νομπιλετίνη. Αυτά τα συστατικά διεγείρουν την αποτοξίνωση καρκινογόνων ουσιών από το ήπαρ, ενώ έχει αποδειχτεί ότι διεισδύουν στα καρκινικά κύτταρα του εγκεφάλου και του μαστού προάγοντας την απόπτωσή του και εμποδίζοντας τη εισβολή τους σε γειτονικούς ιστούς[263].

➤ Κόκκινο Κρέας

Η κατανάλωση κόκκινου κρέατος έχει συνδεθεί αρκετές φορές με την εμφάνιση ΚΜ[161]. Η Ελλάδα φαίνεται πως έχει από τους χαμηλότερους μέσους όρους κατανάλωσης στην Ευρωπαϊκή Ένωση, ενώ οι οδηγίες από τον World Cancer Research Fund (WCRF) τοποθετούν μια ασφαλή κατανάλωση στα 71γρ/ ημέρα κόκκινου κρέατος και καθόλου επεξεργασμένο[103]. Πρόσφατα η μελέτη κοορτής Women's Cohort Study βρήκε μια σημαντική συσχέτιση στην κατανάλωση κόκκινου κρέατος και ΚΜ σε μετεμνηνοπαυσιακές γυναίκες με έμφαση κυρίως στα επεξεργασμένα κρεατοσκευάσματα[264], κάτι που ήταν συνεχές και σε άλλες εργασίες[265], ενώ αντικρουόμενα φαίνεται να είναι τα ευρήματα σε

σχέση με τον τρόπο μαγειρέματος και συγκεκριμένα την παραγωγή ετεροκυκλικών αμινών κατά το ψήσιμο σε κάρβουνα ή σε πολύ υψηλές θερμοκρασίες[161, 265-267] ή τη συμμετοχή μη αιμικού σιδήρου στην εξέλιξη της ασθένειας[161, 268]. Στην κοορτή Swedish Mammography Cohort[161] δεν βρέθηκε καμία συσχέτιση μεταξύ κόκκινου κρέατος και κανενός τύπου ΚΜ πέρα από του τηγανισμένου κόκκινου κρέατος με ΚΜ ER+/PR-, ενώ στη Nurse's Health Study II[267] το κόκκινο κρέας σχετίζεται με εμφάνιση ΚΜ ER+/PR+ σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Ωστόσο, 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 άλλοι ανέφεραν θετική σχέση. Μια μελέτη διαπίστωσε ότι γυναίκες που είχαν μια τακτική πρόσληψη καλοψημένου κρέατος είχαν 4,6 φορές αυξημένο κίνδυνο για τον καρκίνου 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 καταναλώναν 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 διάρκεια. Αυτές οι μεταλλαξιογόνες ενώσεις έχει αποδειχθεί ότι επάγουν όγκους του μαστικού αδένα σε ζωικά μοντέλα μέσω της μεταλλαξιογόνου δράσης τους[269, 270]. Ορισμένες μελέτες παρατήρησης κατάφεραν να αναδείξουν συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης κόκκινου κρέατος και τον 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[269]. Επίσης το κόκκινο κρέας είναι πολύ πλούσιο σε αιμοσφαιρίνη η οποία αποτελείται από τρία συστατικά: την αίμη, τη σφαιρίνη και το σίδηρο. Η αίμη ευνοεί τη σύνθεση N-νιτροζο-ενώσεων οι οποίες δυνητικά είναι τοξικές και καρκινογόνες. Ο σίδηρος μπορεί να προκαλέσει την εμφάνιση πολύ δραστικών ελεύθερων ριζών οι οποίες ενδεχομένως να δημιουργούν βλάβες στο DNA, με συνέπεια να

ευνοούν την καρκινική μετάλλαξη[271]. Επιπλέον ο σίδηρος ευνοεί την έκκριση προφλεγμονωδών ουσιών, οι οποίες επίσης ευνοούν τη δημιουργία αιμοφόρων αγγείων που τροφοδοτούν με οξυγόνο και θρεπτικά συστατικά τα καρκινικά κύτταρα[272].

➤ Πουλερικά

Τα λευκά κρέατα και τα πουλερικά έχουν λιγότερο λίπος ιδίως όταν αφαιρείται το δέρμα και είναι λιγότερο πλούσια σε αιμοσφαιρίνη. Δεν έχει αποδειχθεί από καμία έρευνα ότι αποτελούν παράγοντες κινδύνου για εκδήλωση καρκίνων[273]. Η μέθοδος μαγειρέματος μπορεί να σχετίζεται με τη νόσο[4]. Η προετοιμασία του κρέατος, η παρουσία κορεσμένων, μονοακόρεστων και ω-6 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων 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[4].

➤ Χυμός ροδιού:

Οι αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικές ικανότητές του είναι επιβεβαιωμένες. Δρα ενάντια σε πολλούς τύπου καρκίνου και ιδιαίτερα του προστάτη. Στους ανθρώπους, καθημερινή κατανάλωση χυμού ροδιού επιβραδύνει την εξάπλωση εδραιωμένου καρκίνου έως και κατά 67% αναστέλλοντας το σύστημα των αυξητικών παραγόντων καθώς και τον IGF-I. Το απόσταγμα ροδιού έχει ευεργετική επίδραση στον ορμονοεξαρτώμενο καρκίνο του μαστού ιδίως στους καρκίνους που έχουν διαγνωστεί μετά την ηλικία των 50 ετών, διότι αναστέλλουν τη δράση του ενζύμου αρωματάση που είναι υπεύθυνο για την παραγωγή οιστρογόνων, δυνητικά ικανών να ενεργοποιήσουν την ανάπτυξη καρκινικών κυττάρων στο μαστό[274-276].

➤ Κόκκινο κρασί:

Το κόκκινο κρασί περιέχει πολλές πολυφαινόλες (φλαβονοειδή, φλαβίνες, ανθοκυανίνες και στιλβένια ανάμεσά τους και η ρεσβερατρόλη). Αυτές οι πολυφαινόλες εξάγονται κατά τη ζύμωση γι αυτό και η συγκέντρωσή τους είναι μεγαλύτερη στο κρασί από ότι στο χυμό σταφυλιού. Επίσης επειδή οι πολυφαινόλες προέρχονται από τη φλούδα και τους σπόρους του σταφυλιού, η συγκέντρωσή τους είναι μικρότερη στο λευκό κρασί. Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για τη διατήρηση του κρασιού το προστατεύουν από το οξυγόνο, γεγονός που σημαίνει ότι η ρεσβερατρόλη δεν εκτίθεται σε γρήγορη οξείδωση όπως συμβαίνει με το χυμό σταφυλιού ή στις σταφίδες που έχουν χάσει το μεγαλύτερο μέρος των πολυφαινολών

που περιέχουν[277]. Η ρεσβερατρόλη επενεργεί στα γονίδια που είναι γνωστό ότι προστατεύουν τα υγιή κύτταρα από τη γήρανση. Επίσης επιβραδύνει τα τρία στάδια ανάπτυξης καρκίνου (εκκίνηση-έναρξη, προαγωγή-πολλαπλασιασμός και πρόοδος-εξάπλωση), αναστέλλοντας τη δράση του NF-kappaB και ενεργοποιώντας τον p53. Με αυτόν τον τρόπο βελτιώνει την ικανότητα επιδιόρθωσης των γονιδίων που φέρουν γενετικές βλάβες από χημικούς παράγοντες, από έκθεση σε καρκινογόνες ακτινοβολίες και από τη δράση πολυκυκλικών υδρογονανθράκων[278].

➤ Μαύρη σοκολάτα:

Η μαύρη σοκολάτα πάνω από 70% κακάο περιέχει μια σειρά από αντιοξειδωτικά, προανθοκυανιδίνες και πολλές πολυφαινόλες. Αυτές οι ουσίες επιβραδύνουν τον καρκίνο εμποδίζοντας της αγγειογένεση. Η κατανάλωση 20γρ/ημέρα αντιπροσωπεύει έναν αποδεκτό αριθμό θερμίδων, ισορροπεί την όρεξη και την επιθυμία για γλυκό ενώ έχει χαμηλότερο γλυκαιμικό δείκτη από τη ζάχαρη ή το λευκό ψωμί. (Η ανάμειξη της σοκολάτας με γαλακτοκομικά στοιχεία ακυρώνει της ευεργετικές ιδιότητες των μορίων του κακάο)[279].

➤ Λιναρόσπορος/ λινέλαιο:

Ο λιναρόσπορος είναι πλούσιος σε ω-3 βραχέας αλύσου λιπαρά οξέα και σε λιγνάνες (φυτοοιστρογόνα). Αυτά τα φυτοοιστρογόνα περιορίζουν την επίδραση των ορμονών που προάγουν την ανάπτυξη καρκίνου όπως ο ΚΜ, ενώ επίσης έχουν συνδεθεί με μειωμένη χοληστερόλη και μετριασμό των επιπέδων σακχάρου του αίματος. Σε μία μελέτη που έγινε στο Πανεπιστήμιο του Ντιουκ, η καθημερινή λήψη 30γρ αλεσμένου λιναρόσπορου επιβράδυνε την ανάπτυξη υπάρχοντων όγκων του μαστού και του προστάτη κατά 30 με 40%. Στη Γαλλία, οι ερευνητές που μελετούσαν τα ω-3 λιπαρά οξέα έδειξε ότι οι γυναίκες με ΚΜ που τα δείγματα των ιστών τους ήταν πιο πλούσια σε ω-3 λιπαρά οξέα προερχόμενα από φυτικές πηγές όπως λιναρόσπορος, ξηροί καρποί και έλαιο κανόλα, είχαν σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης μεταστατικών όγκων[280, 281].

➤ Προβιοτικά:

Στο φυσιολογικό βλεννογόνο του εντέρου υπάρχουν βακτήρια που αποτελούν τη φυσική μικροχλωρίδα του εντέρου και βοηθούν στην απορρόφηση και την κένωση. Παίζουν επίσης ρόλο στη σταθεροποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος. Από τα συνηθέστερα τέτοια βακτήρια είναι τα *Lactobacillus acidophilus* και *Lactobacillus bifidus*. Έχει αποδειχτεί ότι αυτά τα προβιοτικά καταστέλλουν την ανάπτυξη καρκινικών κυττάρων στο έντερο. Εκτός

από αυτό όμως, τα προβιοτικά βελτιώνουν την απόδοση του ανοσοποιητικού συστήματος και αυξάνουν τον αριθμό των κυττάρων NK ενάντια στις μεταλλάξεις και σε πολλές μορφές καρκίνου. Το οργανικό γιαούρτι και το κεφίρ είναι πλούσιες πηγές προβιοτικών. Επίσης υπάρχουν τροφές που είναι πρεβιοτικά, που σημαίνει ότι περιέχουν πολυμερή φρουκτόζης τα οποία διευκολύνουν την ανάπτυξη προβιοτικών βακτηρίων. Παραδείγματα τέτοιων τροφών είναι το σκόρδο, το κρεμμύδι, η ντομάτα, τα σπαράγγια, η αγκινάρα, η μπανάνα και το σιτάρι[282].

➤ Τροφές πλούσιες σε σελήνιο:

Το σελήνιο είναι ένα ιχνοστοιχείο που υπάρχει στο έδαφος. Τα οργανικά λαχανικά και τα δημητριακά περιέχουν μεγάλες ποσότητες σεληνίου. Το σελήνιο υπάρχει επίσης στα ψάρια, τα θαλασσινά και τα εντόσθια των πουλερικών και των βοοειδών. Το σελήνιο διεγείρει τα ανοσοκύτταρα, ιδιαίτερα τα NK (μια αύξηση που φτάνει το 80% σε μία μελέτη). Επίσης ενισχύει τις δράσεις των υπόλοιπων αντιοξειδωτικών ουσιών στο σώμα[283, 284].

1.7 ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΜΑΣΤΟΥ

Η μελέτη της φυσικής δραστηριότητας σε σχέση με την εμφάνιση καρκίνου του μαστού έχει σε, μεγάλο ποσοστό, αναδείξει τη σημασία της πρώτης στην πρόληψη του καρκίνου[285]. Πρόσφατες προοπτικές μελέτες ανέδειξαν την προστατευτική δράση της, καθώς βρέθηκε ότι η άσκηση είναι δυνατό να μειώσει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε ποσοστά 15 με 20%[286], ενώ άλλη μελέτη, παρέμβασης αυτή τη φορά[285], έδειξε ότι η προσκόλληση σε ένα πρόγραμμα άσκησης για ένα χρόνο μπορεί να προκαλέσει αλλαγές στα επίπεδα της οιστραδιόλης και της σφαιρίνης σύνδεσης των ορμονών του φύλου (sex hormone binding globulin “SHBG”), οι οποίες εκφράζονται με μείωση και αύξηση αντίστοιχα με τα παραπάνω, και σχετίζονται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης του καρκίνου[62, 287]. Επίσης, μετα-ανάλυση έδειξε ότι η αύξηση της φυσικής δραστηριότητας κατά μία ώρα την εβδομάδα σχετίζεται με μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού κατά 6%[288]. Η θετική επίδραση που ασκεί η φυσική δραστηριότητα στη μείωση του κινδύνου για ΚΜ σχετίζεται με τον τρόπο που αυτή επιδρά στην ινσουλινοαντίσταση, στις ορμόνες του φύλου καθώς και στη μείωση του σωματικού λίπους, αλλά χρειάζεται περαιτέρω έρευνα για την πλήρη κατανόησή[285].

1.8 ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΜΑΣΤΟΥ

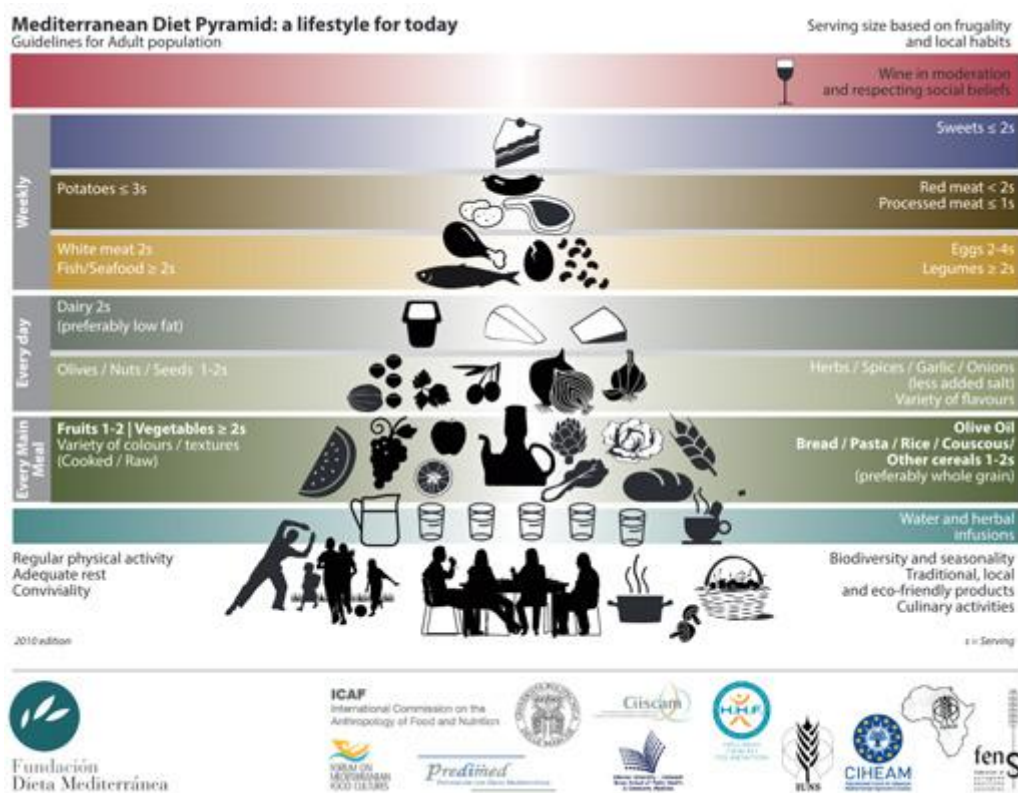
Τρεις τύποι διατροφών είναι ευρέως φημισμένοι να σχετίζονται με την καλή υγεία και μακροζωία, κυρίως βάσει οικολογικών και γεωγραφικών στοιχείων: η Κινέζικη, η Ιαπωνική, και η Μεσογειακή διατροφή. Η λεκάνη της Μεσογείου είναι για χιλετίες σταυροδρόμι των ανθρώπων και των πολιτισμών, και αυτό απεικονίζεται στον πολιτισμό, το τοπίο, τη χλωρίδα, και τους πόρους τροφίμων. Μερικά φυτά, όπως η ελιά, ο σίτος και η άμπελος, υπήρχαν προφανώς σε αυτήν την περιοχή ακόμη και κατά τη διάρκεια των μυθολογικών χρόνων. Τα πορτοκάλια και τα λεμόνια, εντούτοις, καθώς επίσης και οι ντομάτες, οι μελιτζάνες, το καλαμπόκι, το ρύζι, τα φασόλια και οι πατάτες, εισήχθησαν σε διαφορετικά χρονικά διαστήματα. Όλα αυτά, εντούτοις, έχουν βρει τη θέση τους στη μεσογειακή διατροφή, η οποία είναι η πιο αναγνωρισμένη έκφραση ενός ισορροπημένου οικοσυστήματος που υποστηρίζεται από το γενναιόδωρο κλίμα αυτής της περιοχής[289]. Οι χώρες γύρω από την λεκάνη της Μεσογείου έχουν διαφορετική διατροφή, θρησκεία και πολιτισμό. Η διατροφή τους διαφέρει στην ποσότητα του συνολικού λίπους, το ελαιόλαδο, τον τύπο κρέατος και την κατανάλωση κρασιού. Τα χαμηλότερα ποσοστά θανάτου και η πιο μακροχρόνια υπολογιζόμενη διάρκεια ζωής εμφανίζεται στην Ελλάδα. Η μεσογειακή διατροφή έχει σαν πρότυπο τη διατροφή των παραδοσιακών πολιτισμών στην περιοχή της Μεσογείου. Αυτοί οι πολιτισμοί έχουν διατροφικές συνήθειες που ανέπτυξαν πάνω από χίλια έτη. Στην Ευρώπη, στην Ελλάδα, σε μέρη της Ιταλίας, της Πορτογαλίας, της Ισπανίας και της νότιας Γαλλίας διατηρούν τις αρχές της μεσογειακής διατροφής, όπως επίσης στο Μαρόκο, την Τυνησία και τη βόρεια Αφρική[290]. Η μεσογειακή διατροφή είναι βασισμένη σε έναν τρόπο ζωής που περιλαμβάνει την άσκηση, τη χαρά, και τον εορτασμό, τα οποία είναι χαρακτηριστικά των χωρών στην περιοχή της Μεσογείου. Η μεσογειακή διατροφή είναι πιο υγιεινή από την αμερικανική διατροφή επειδή σε αυτή καταναλώνονται περισσότερα δημητριακά ολικής άλεσης, φρούτα, λαχανικά, όσπρια, ξηροί καρποί όπως τα καρύδια και το ελαιόλαδο[291]. Η μέγιστη διαφορά είναι ότι το κόκκινο κρέας είναι πολύ λιγότερο σημαντικό στη μεσογειακή διατροφή έναντι της Αμερικανικής διατροφής, ενώ το τυρί και το γιαούρτι, μαζί με τα αυγά, τα πουλερικά και το ψάρι να αποτελούν την κυρίαρχη πηγή πρωτεΐνης. Στην πυραμίδα τροφίμων, το κόκκινο κρέας παρατίθεται στην κορυφή και τρώγεται συνήθως μόνο μερικές ημέρες το μήνα. Σαν αποτέλεσμα, η μεσογειακή διατροφή είναι χαμηλή σε κορεσμένα λιπαρά και υψηλή σε μονοακορεστα, ένα γεγονός το οποίο εν μέρει μπορεί να εξηγήσει τα χαμηλά ποσοστά καρδιακών παθήσεων και καρκίνου που εμφανίζονται σε αυτό το μέρος του κόσμου[292]. Η μεσογειακή διατροφή θα μπορούσε να θεωρηθεί ως διατροφικό πρότυπο που βρέθηκε στις περιοχές της Μεσογείου προς το τέλος της δεκαετίας του '50 και αρχή της

δεκαετίας του '60, πριν από την εισβολή του γρήγορου φαγητού στην περιοχή. Η συνολική εισαγωγή λιπιδίων μπορεί να είναι υψηλή, περίπου 40% της συνολικής πρόσληψης ενέργειας όπως στην Ελλάδα, ή μέτρια, περίπου 30% της συνολικής πρόσληψης ενέργειας όπως στην Ιταλία, αλλά σε όλες τις περιπτώσεις η αναλογία των διαιτητικών λιπιδίων μονοακόρεστα/κορεσμένα είναι πολύ υψηλότερη από ό,τι σε άλλες περιοχές του κόσμου, ειδικότερα από τη Βόρεια Ευρώπη και Βόρεια Αμερική[293].

Η πρωτοπόρος Μελέτη των Επτά Χωρών και πολλές πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες έχουν αποδείξει τα οφέλη για την υγεία που συνδέονται με την τήρηση του διατροφικού προτύπου της μεσογειακής διατροφής, κυρίως σε σχέση με τη μείωση του κινδύνου ανάπτυξης μεταβολικού συνδρόμου, διαβήτη τύπου 2, καρδιαγγειακών παθήσεων, κάποιων νευροεκφυλιστικών ασθενειών και διάφορων μορφών καρκίνου[294]. Η Μεσογειακή Διατροφή έχει κατοχυρωθεί από το 1995, χρησιμοποιώντας ως παγκόσμια εκπροσώπηση τη διάσημη πυραμίδα της Μεσογειακής Διατροφής η οποία γραφικά υπογραμμίζει τις ομάδες τροφίμων που πρέπει να καταναλώνονται καθημερινά, εβδομαδιαία ή περιστασιακά[295].

Μετά την αναγνώριση της Μεσογειακής Διατροφής ως Πολιτιστική Κληρονομιά της Ανθρωπότητας από την UNESCO το 2010[296], λαμβάνοντας υπόψη το παγκόσμιο ενδιαφέρον για τη συμβολή της Μεσογειακής Διατροφής στην υγεία, οι επιστήμονες εισήγαγαν μια νέα πυραμίδα με την οποία οι επιστήμονες ελπίζουν να συνεισφέρουν σε μια πολύ καλύτερη πρόσφυση σε αυτό το υγιεινό διατροφικό πρότυπο και τον τρόπο ζωής στην περιοχή της Μεσογείου και των άλλων χώρες στο εγγύς μέλλον.

Η Μεσογειακή Πυραμίδα έτσι όπως έχει υιοθετηθεί στο μοντέρνο τρόπο ζωής



Το νέο μοντέλο λαμβάνει υπόψη τα ποιοτικά και ποσοτικά στοιχεία για την επιλογή των τροφίμων.

Η πυραμίδα της παραδοσιακής Μεσογειακής Διατροφής (ΜΔ) έχει εξελιχθεί ώστε να μπορεί να υιοθετηθεί στο νέο τρόπο ζωής. Με την πρωτοβουλία του Οργανισμού Μεσογειακής Διατροφής και με τη συνεργασία με πολυάριθμους διεθνείς φορείς, ένα ευρύ φάσμα ειδικών σε διάφορα πεδία, όπως της διατροφής, της ανθρωπολογίας, της κοινωνιολογίας και της γεωπονίας συμφώνησαν ομόφωνα σε ένα καινούριο και πλούσιο σε πληροφορίες σχέδιο και την ενσωμάτωση σε αυτό των ποιοτικών χαρακτηριστικών. Η νέα πυραμίδα ακολουθεί το προηγούμενο πρότυπο: στη βάση της, αναφέρονται τα φαγητά που θα πρέπει να είναι σε επάρκεια, και όσο ανεβαίνουμε επίπεδα, αναφέρονται τα φαγητά που θα πρέπει να καταναλώνονται σε μέτριες ή μικρές ποσότητες. Επιπλέον, κοινωνικά και πολιτιστικά χαρακτηριστικά του Μεσογειακού τρόπου ζωής έχουν ενσωματωθεί στο γράφημα. Έτσι λοιπόν, η πυραμίδα δεν κάνει μόνο μια ιεράρχηση ορισμένων ομάδων τροφίμων από κάποιες άλλες, αλλά επίσης δίνει έμφαση στο τρόπο που αυτές επιλέγονται, μαγειρεύονται και

καταναλώνονται. Επίσης, αντανακλά τη σύνθεση και τον αριθμό των μερίδων των γευμάτων. Τα οφέλη στην υγεία από την υιοθέτηση της Μεσογειακής Διατροφής, καθώς επίσης και η προστασία που αυτή παρουσιάζει έναντι πολλών χρόνιων παθήσεων είναι γνωστά εδώ και καιρό, αφού έχουν καθιερωθεί ήδη από την επιστημονική κοινότητα. Αυτή η νέα Μεσογειακή πυραμίδα περιλαμβάνει όλες τις ομάδες τροφίμων, αναφέρονται συν τοις άλλοις, τις μερίδες και τη συχνότητα των γευμάτων που πρέπει να ακολουθούνται για μια υγιεινή διατροφή. Το συγκεκριμένο πρότυπο κατανάλωσης απευθύνεται στο υγιή πληθυσμό και θα πρέπει να προσαρμόζεται στις ειδικές ανάγκες που έχουν ορισμένες κατηγορίες ανθρώπων, όπως είναι τα παιδιά, οι έγκυες γυναίκες κι άνθρωποι με προβλήματα υγείας[297, 298].

Στη βάση της πυραμίδας αναφέρονται οι τροφές φυτικής προέλευσης, που παρέχουν όλα τα απαραίτητα θρεπτικά συστατικά καθώς κι άλλες ουσίες που συνηγορούν στη γενική ευεξία και τη διατήρηση μιας ισορροπημένης διατροφής. Για αυτούς τους λόγους, πρέπει να καταναλώνονται σε μεγαλύτερες μερίδες και πιο συχνά σε σύγκριση με άλλες τροφές που βρίσκονται στα κεντρικά ή τα ανώτερα επίπεδα της πυραμίδας. Τα τελευταία θα πρέπει να καταναλώνονται σπάνια ή σε εξαιρετικές περιπτώσεις και περιστάσεις[299].

Η πυραμίδα εγκαθιδρύει ένα ημερήσιο, εβδομαδιαίο και περιστασιακό οδηγό διατροφής με σκοπό μια υγιή και ισορροπημένη διατροφή.

Καθημερινά:

Τα τρία κυρίως γεύματα θα πρέπει να περιέχουν τις εξής βασικές ομάδες:

- **Δημητριακά:** Μια με δύο μερίδες ανά γεύμα στη μορφή του ψωμιού, των ζυμαρικών, του ρυζιού, του κουσκούς, κ.ά. Προτιμώνται ολικής άλεσης, μιας και περιέχουν πολλά πολύτιμα θρεπτικά συστατικά (όπως μαγνήσιο, φώσφορο κ.ά.) και φυτικές ίνες, τα οποία μπορεί να καταστραφούν ανάλογα με το βαθμό της επεξεργασίας τους[300].
- **Λαχανικά:** Παρόντα στο μεσημεριανό και το βραδινό. Δύο ή περισσότερες μερίδες ανά γεύμα, και τουλάχιστον μια μερίδα με ωμά λαχανικά. Μια μεγάλη ποικιλία σε χρώματα και υφή παρέχει ποικίλα αντιοξειδωτικά και προστατευτικές ουσίες[301].
- **Φρούτα.** Μια ή δύο μερίδες ανά γεύμα. Πρέπει να επιλέγονται ως η ιδανικότερη λύση για επιδόρπιο. Συνίσταται ποικιλία στα χρώματα και την υφή, έτσι ώστε να

επιτυγχάνεται η κατανάλωση περισσότερων αντιοξειδωτικών και άλλων βιοενεργών συστατικών [302].

- Η ημερήσια κατανάλωση σε **νερό** πρέπει να είναι 1.5 με 2.0 λίτρα. Η καλή ενυδάτωση είναι σημαντική στη διατήρηση της σωματικής ισοζυγίου ύδατος και ηλεκτρολυτών, αν και οι ανάγκες του κάθε ατόμου μπορούν να ποικίλουν όσον αφορά την ηλικία, τη φυσική δραστηριότητα, τις περιστάσεις, και τις καιρικές συνθήκες. Μαζί με το νερό, η κατανάλωση αφεψημάτων βοτάνων χωρίς ζάχαρη και ζωμοί (με χαμηλή περιεκτικότητα σε αλάτι και λιπαρά) συνίσταται για την ολοκλήρωση των αναγκών[298, 302].
- **Γαλακτοκομικά προϊόντα.** Προτιμώνται γιαούρτια και τυριά χαμηλών λιπαρών. Συμβάλλουν στην καλή υγεία των οστών, αλλά επίσης μπορεί να είναι σημαντική πηγή κορεσμένων λιπαρών[303].
- **Ελαιόλαδο.** Τοποθετείται στο κέντρο της πυραμίδας. Συνίσταται να είναι η κύρια μορφή διατροφικών λιπιδίων λόγω της υψηλής διατροφικής του αξίας. Η μοναδική του σύσταση του δίνει ανθεκτικότητα στις υψηλές θερμοκρασίες που δημιουργούνται κατά το μαγείρεμα και γι' αυτό το λόγο καλό είναι να χρησιμοποιείται μόνο ελαιόλαδο στο μαγείρεμα, αλλά ωμό στις σαλάτες (μια κουταλιά της σούπας ανά άτομο)[304]. Έχει αναφερθεί ότι σχετίζεται αντιστρόφως με μερικούς τύπους καρκίνου και είναι γνωστό ότι επηρεάζει θετικά τα λιπίδια του αίματος και το καρδιαγγειακό σύστημα[305]. Αυτό μπορεί να σχετίζεται στην υψηλή περιεκτικότητά του σε μονοακόρεστο ελαϊκό οξύ και αφθονία των αντιοξειδωτικών ενώσεων, οι οποίες είναι κυρίως παρούσες στο παρθένο ελαιόλαδο. Παραδοσιακά, τα λαχανικά και άλλα φυτικά τρόφιμα μαγειρεμένα με ελαιόλαδο πρέπει να προτιμώνται καθώς το ελαιόλαδο ενισχύει επιπλέον τη θρεπτική τους αξία[306].
- **Ξηροί καρποί.** Αποτελούν ένα καλό τρόπο εισαγωγής νέων γεύσεων και μυρωδιών, ενώ προσδίδουν μια ιδιαίτερη νοστιμιά στα πιάτα και συμβάλλουν στη μείωση της κατανάλωσης αλατιού. Οι ελιές, οι ξηροί καρποί και οι σπόροι είναι άριστες πηγές υγιεινών λιπιδίων, πρωτεϊνών, βιταμινών, μετάλλων, ιχνοστοιχείων και φυτικών ινών. Μια λογική κατανάλωση αυτών (όσο μια χούφτα, δηλαδή) αποτελεί την καλύτερη επιλογή για κολατσιό[307].
- **Μπαχαρικά, βότανα, μυρωδικά, σκόρδο, κρεμμύδια:** είναι ένας καλός τρόπος για γευστικότητα σε πιάτα και ενώ παράλληλα επιτρέπουν την μείωση της χρήσης αλατιού, καθώς το αλάτι είναι ένα από τους κυριότερους παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη της υπέρτασης σε άτομα με προδιάθεση. Τα βότανα και τα μπαχαρικά είναι

καλές πηγές των μικροθρεπτικών συστατικών και αντιοξειδωτικών ενώσεων και επίσης αποτελούν διατροφική ταυτότητα για πολλά μεσογειακά πιάτα[308].

- Σεβόμενοι τα θρησκευτικά και κοινωνικά πιστεύω, η μέτρια κατανάλωση **κρασιού και άλλων ποτών ζύμωσης** (ένα ποτήρι την ημέρα για τις γυναίκες και 2 ποτήρια την ημέρα για τους άνδρες) κατά τη διάρκεια των γευμάτων συνίσταται[309, 310].

Εβδομαδιαία:

Μια μεγάλη ποικιλία σε πρωτεΐνες φυτικής και ζωικής προέλευσης πρέπει να καταναλώνεται. Τα Μεσογειακά παραδοσιακά πιάτα δεν περιλαμβάνουν συνήθως τροφές που περιέχουν πρωτεΐνες ζωικής προέλευσης ως τα κύρια συστατικά, αλλά ως συνοδευτικά.

Ψάρια (δύο ή περισσότερες μερίδες), **κόκκινο κρέας** (δύο μερίδες) και **αυγά** (δύο με τέσσερις μερίδες) είναι μια καλή επιλογή πρωτεϊνών ζωικής προέλευσης[311, 312].

- Τα ψάρια και τα οστρακοειδή (δύο ή περισσότερες μερίδες), λευκό κρέας (Δύο μερίδες) και αυγά (δύο έως τέσσερις μερίδες) είναι καλές πηγές ζωικής πρωτεΐνης. Ψάρια, λευκά κρέατα (πουλερικά, γαλοπούλα, κουνέλι, κλπ) και τα αυγά παρέχουν υψηλής ποιότητας πρωτεΐνη. Τα ψάρια και τα οστρακοειδή είναι μια καλή πηγή των υγιών πρωτεϊνών και λιπιδίων. Ποικίλα στην κατανάλωση (λιπαρά ψάρια, άπαχο ψάρι και τα οστρακοειδή) συνιστάται. Ψάρια (ιδίως εκείνα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπίδια) και οστρακοειδή έχει αναφερθεί ότι μειώνουν τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου και έχουν αντι-φλεγμονώδεις ιδιότητες λόγω της περιεκτικότητάς τους σε μακράς αλυσού ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα. Το λευκό κρέας είναι επίσης μια καλή πηγή άπαχης πρωτεΐνης χωρίς τα υψηλά επίπεδα κορεσμένων λιπών που βρίσκονται σε ορισμένα κόκκινα κομμάτια κρέατος. Η κατανάλωση αυγών, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που χρησιμοποιούνται στο μαγείρεμα, θα πρέπει να είναι μεταξύ δύο και τεσσάρων φορές την εβδομάδα[313].
- Η κατανάλωση **κόκκινου κρέατος** (λιγότερες των δύο μερίδων, και κυρίως τα άπαχα μέρη) και επεξεργασμένων κρεάτων (το πολύ μια μερίδα) θα πρέπει να είναι σε μικρές ποσότητες και συχνότητες[314].
- Ο συνδυασμός **οσπρίων** (περισσότερες των δύο μερίδων) και των δημητριακών είναι μια πολύ υγιεινή επιλογή πρωτεϊνών και λιπιδίων[315]. Οι **πατάτες** περιέχονται σε αυτή την ομάδα, καθώς είναι μέρος των παραδοσιακών συνταγών με κρέας και ψάρι (περίπου τρεις μερίδες τη βδομάδα, με προτίμηση στις φρέσκιες πατάτες). Θα πρέπει

να καταναλώνονται με μέτρο, δεδομένου ότι έχουν ένα υψηλό γλυκαιμικό δείκτη και να αποφεύγεται το τηγάνισμα [316, 317].

Περιστασιακά:

Στην κορυφή της πυραμίδας αναπαριστώνται τα σακχαρώδη και τα ανθυγιεινά, πλούσια σε λιπαρά φαγητά, όπως τα γλυκά. Η ζάχαρη, τα γλυκά, οι σοκολάτες, οι καραμέλες και τα ποτά, όπως οι χυμοί φρούτων με ζάχαρη και τα αναψυκτικά, θα πρέπει να καταναλώνονται σε μικρές ποσότητες[317, 318]. Αυτά τα τρόφιμα είναι ενεργειακά πυκνά και είναι πιθανό να συμβάλουν στην αύξηση του σωματικού βάρους. Τα απλά σάκχαρα, τα οποία είναι άφθονα σε γλυκά, αρτοσκευάσματα, χυμούς φρούτων και αναψυκτικά, έχουν συσχετιστεί με αυξημένη εμφάνιση μεταβολικών νοσημάτων[317].

Εκτός από την προτεινόμενη ποσότητα και συχνότητα των γευμάτων, η ενσωμάτωση του τρόπου ζωής και πολιτιστικών στοιχείων είναι μια από τις πρωτοβουλίες της πυραμίδας αυτής. Η υιοθέτηση ενός υγιεινού τρόπου ζωής και η διατήρηση των πολιτιστικών στοιχείων θα πρέπει να εξεταστούν, έτσι ώστε εκμεταλλευτούν τα οφέλη της Μεσογειακής Διατροφής[292]. Αυτά τα στοιχεία είναι:

- **Μετριοτήτα.** Το μέγεθος των μερίδων θα πρέπει να βασίζονται στη λιτότητα, καλύπτοντας τις ενεργειακές ανάγκες του αστικού και μοντέρνου καθιστικού τρόπου ζωής. Η πτυχή αυτή τονίζεται εξαιτίας της σημασίας που έχει για τη δημόσια υγεία η πρόληψη της παχυσαρκίας. Τα μεγέθη των μερίδων των τροφίμων που εκπροσωπούνται στο κάτω μέρος πρέπει να είναι μεγαλύτερα και να καταναλώνονται συχνά καθώς παρέχουν αίσθημα κορεσμού σε συνδυασμό με μέτρια ενεργειακή αξία, ενώ τα τρόφιμα στα ανώτερα επίπεδα θα πρέπει να καταναλώνονται σε μικρότερες ποσότητες και λιγότερο συχνά λόγω της υψηλής περιεκτικότητάς τους σε λιπαρά και απλά σάκχαρα.
- **Κοινωνικοποίηση.** Το στοιχείο του γλεντιού και του κεφιού είναι σημαντικό για την κοινωνική και πολιτιστική αξία του γεύματος, πέρα από τα διατροφικά στοιχεία. Το μαγείρεμα, η συνένυρεση όλων γύρω από το τραπέζι και η ανταλλαγή φαγητού στη συντροφιά μιας οικογένειας ή φίλων αποτελεί κοινωνική υποστήριξη και δίνει νόημα στην κοινωνία[292].
- **Εποχικότητα.** Η προτίμηση εποχιακών, φρέσκων και ελαχίστως επεξεργασμένων τροφών μεγιστοποιεί την περιεκτικότητα σε φυτοθεραπευτικά συστατικά κι άλλες

θρεπτικές ουσίες της διατροφής. Όταν καθίσταται εφικτό καλό είναι να επιλέγονται παραδοσιακά, τοπικά, φιλικά προς το περιβάλλον και με βιοποικιλότητα προϊόντα που συμβάλλουν στη διατήρηση του περιβάλλοντος και των τοπίων της Μεσογείου[319].

- **Άσκηση.** Η τακτική άσκηση μέτριας έντασης (τουλάχιστον 30 λεπτών κάθε μέρα) είναι βασικό συμπλήρωμα για την ισορροπία του ενεργειακού ισοζυγίου, για τη διατήρηση μια καλής φυσικής κατάστασης και σωματικού βάρους, αλλά και για πολλά άλλα οφέλη στην υγεία του ατόμου. Το περπάτημα, το ανεβοκατέβασμα σκαλοπατιών έναντι χρήσης ανελκυστήρα, οι δουλειές του νοικοκυριού, κι άλλες ασχολίες είναι απλοί και εύκολοι τρόποι άσκησης. Οι υπαίθριες δραστηριότητες στον ελεύθερο χρόνο, οι οποίες μπορούν εύκολα να περικλύσουν και τη συμμετοχή φίλων για να γίνουν πιο διασκεδαστικές, οδηγούν στην ενδυνάμωση των σχέσεων της κοινότητας[318, 320].
- **Ξεκούραση.** Η σωστή ξεκούραση είναι επίσης κομμάτι ενός υγιεινού και ισορροπημένου τρόπου ζωής[321].

Αυτή η πυραμίδα είναι το αποτέλεσμα διεθνούς ομοφωνίας και βασίζεται στα τελευταία επιστημονικά στοιχεία στα πεδία της υγείας και της διατροφής, τα οποία δημοσιεύονται σε εκατοντάδες διεθνή επιστημονικά περιοδικά τις τελευταίες δεκαετίες, συνεισφέροντας στην εναρμόνιση των εκπαιδευτικών εργαλείων που χρησιμοποιούνται για την προώθηση της Μεσογειακής διατροφής και ανταποκρίνονται στην ανάγκη για ένα κοινό πλαίσιο μεταξύ των Μεσογειακών χωρών. Η «πυραμίδα της Μεσογειακής διατροφής είναι ένας τρόπος ζωής που συνοψίζει σήμερα τις βασικές αρχές της παραδοσιακής Μεσογειακής Διατροφής όπως αυτές ακολουθούνται στις περιοχές της λεκάνης της Μεσογείου και έχουν εξελιχθεί με τον εκσυγχρονισμό. Είναι μια κοινή πολιτιστική κληρονομιά που έχει αναγνωριστεί από την UNESCO το 2010, για τη συμβολή της στην υγεία και την ευημερία[322].

Συμπερασματικά, η παραδοσιακή μεσογειακή διατροφή μπορεί να θεωρηθεί ότι έχει οκτώ παραμέτρους [323]:

- 1) υψηλή αναλογία μονοακόρεστων/κορεσμένων λιπαρών οξέων
- 2) μέτρια κατανάλωση αλκοόλ
- 3) αυξημένη κατανάλωση ψαριών
- 4) αυξημένη κατανάλωση δημητριακών ολικής άλεσης και οσπρίων
- 5) αυξημένη κατανάλωση φρούτων

- 6) αυξημένη κατανάλωση λαχανικών
- 7) μικρή κατανάλωση κρέατος και προϊόντων κρέατος
- 8) κατανάλωση γάλακτος και γαλακτοκομικών προϊόντων με χαμηλά λιπαρά

Η πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών οξέων στην ελληνική διατροφή είναι χαμηλότερη από ότι σε άλλες μεσογειακές και δυτικές διατροφές. Η ελληνική διατροφή χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη μέτριας κατανάλωσης λίπους (~35%), χαμηλή σε κορεσμένο λίπος (7-8%), υψηλή σε μονοακόρεστο λίπος και ισορροπία ανάμεσα στα (ω-6) και (ω-3) πολυακόρεστα λιπαρά οξέα. Το περιεχόμενο των αντιοξειδωτικών, φυτό-οιστρογόνων και άλλων φυτοχημικών είναι πολύ υψηλότερο από ό,τι σε άλλες διατροφές πληθυσμών γύρω από την περιοχή της Μεσογείου επειδή οι Έλληνες συνεχίζουν να καταναλώνουν τα άγρια πράσινα χόρτα που είναι πλούσιες πηγές βιταμίνης C, βιταμίνης E και γλουταθιόνης. Τα ευεργετικά αποτελέσματα των διάφορων συστατικών που βρίσκονται στα λαχανικά και τα φρούτα που καταναλώνονται από Έλληνες έχουν αποδειχθεί ότι μειώνουν τα επίπεδα γλυκόζης και χοληστερόλης καθώς και να έχουν αντικαρκινικές ιδιότητες[324].

Η Lyon Heart Study ήταν μια προοπτική, τυχαιοποιημένη, απλή-τυφλή, μελέτη, που σύγκρινε τα αποτελέσματα μιας τροποποιημένης Κρητικής διατροφής που εμπλουτίστηκε με α-λινολενικό οξύ με αυτά της Step I American Heart Association διατροφής. Αν και ο σκοπός της μελέτης της Λυών ήταν να μελετηθεί η επίδραση μιας τροποποιημένης κρητικής διατροφής στην καρδιαγγειακή πάθηση, έδειξε επίσης μια προστατευτική επίδραση ενάντια στην κλινική εκδήλωση του καρκίνου. Η μελέτη παρουσίασε μια μείωση στο ποσοστό θανάτου κατά 70% στην πειραματική ομάδα και σαφώς έδειξε ότι μια τροποποιημένη διατροφή της Κρήτης χαμηλή στο βούτυρο και τα κρέατα αλλά υψηλή σε ψάρια, φρούτα και λαχανικά και που εμπλουτίζεται με α-λινολενικό οξύ είναι αποδοτικότερη από την αμερικανική ή τις παρόμοιες διατροφές στη δευτεροβάθμια πρόληψη των στεφανιαίων γεγονότων και των συνολικών θανάτων[325]. Τα ίδια άτομα παρακολούθηθηκαν για 5 χρόνια. Στα 4 χρόνια παρακολούθησης, ο de Lorgeril et al, ανέφερε ότι η μείωση του κινδύνου ανάμεσα στα άτομα υπό εξέταση και στα άτομα έλεγχου ήταν 56% για τους συνολικούς θανάτους και 61% για τους καρκίνους, υποδεικνύοντας ότι μια τροποποιημένη Κρητική διατροφή είναι συνδεδεμένη με μικρότερο κίνδυνο για καρδιαγγειακά και καρκίνο[326]. Η πλειοψηφία των πειραμάτων για να αποδείξει την υπόθεση ότι η μεσογειακή διατροφή μπορεί να έχει προστατευτικές ιδιότητες, έχει γίνει *in vitro* και το

μεγαλύτερο μέρος των απαραίτητων πληροφοριών για την απορρόφηση, τη διανομή και το μεταβολισμό των μικροστοιχείων δεν υπάρχει ακόμη. Ακόμα κι αν ο ακριβής ρόλος των αντιοξειδωτικών στη μεσογειακή διατροφή δεν έχει ακόμη καθοριστεί πλήρως, τα στοιχεία από τις μελέτες παρατήρησης, είναι αρκετά ισχυρά να ενισχύσουν την πεποίθηση ότι μια διατροφή χαμηλή στο κορεσμένο λίπος και πλούσια σε λαχανικά, φρούτα και δημητριακά, όπως η παραδοσιακή μεσογειακή διατροφή, συνδέεται με το χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου και πρέπει να προωθηθεί ενεργά[327].

Ελληνικές μελέτες αξιολόγησαν την επίδραση της Μεσογειακής δίαιτα στην εξέλιξη του καρκίνου του μαστού. Η έρευνα αρχικά ένταξε 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 εκδήλωσης της νόσου[328]. Ωστόσο, σύμφωνα με μία ανασκόπηση, άλλες επιδημιολογικές μελέτες δεν επιβεβαιώνουν τα παραπάνω αποτελέσματα[329].

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[330]. Παρόλο που η συγκεκριμένη μελέτη είχε αρκετούς μεθοδολογικούς περιορισμούς, τα αποτελέσματα δείχνουν την ευεργετική επίδραση της

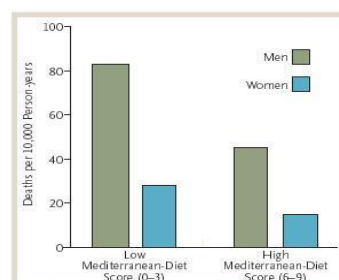
μεσογειακής διατροφής με την προσθήκη του έξτρα παρθένου ελαιολάδου στην πρωτογενή πρόληψη του καρκίνου του μαστού[331].

Συμπερασματικά συνοψίζοντας όλα τα δεδομένα, το Αμερικανικό Ινστιτούτο Έρευνας για τον Καρκίνο (WCRF / AICR) αναφέρει ότι υπάρχουν συγκεχυμένα δεδομένα σχετικά με τη σχέση μεταξύ του προ-εμμηνοπαυσιακού κινδύνου ΚΜ και της πρόσληψης δημητριακών (σιτηρά) και των προϊόντων τους, φυτικών ινών, πατάτας, λαχανικών, φρούτων, όσπριων, σόγιας και των προϊόντων της κρέατος, πουλερικών, ψάριων, αυγών, το γάλακτος και γαλακτοκομικών προϊόντων, λίπων καιέλαιων, συνολικού αλλά επιβεβαίωσε θετική συσχέτιση μεταξύ αυξημένου κινδύνου για μετεμμηνοπαυσιακές καρκίνος του μαστού και κατανάλωσης φυτικού λίπους, των trans-λιπαρών οξέων, διαιτητικής χοληστερόλης, ζάχαρης (σουκρόζης), ζαχαρούχων τρόφιμων και ποτών, άμυλου, γλυκαιμικού δείκτη και ζωικής πρωτεΐνης. 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 αν και απαιτούνται περισσότερες μελέτες [332].

Μεσογειακή διατροφή και θνησιμότητα.

Μια μελέτη, που πραγματοποιήθηκε από Γάλλους ερευνητές, είναι σύμφωνα με τις υπάρχουσες πληροφορίες η πρώτη για να αξιολογήσει κλινικά το βαθμό στον οποίο μια μεσογειακή διατροφή μπορεί να προστατεύσει από τον καρκίνο. Οι συγγραφείς της μελέτης, που βασίστηκαν σε δύο νοσοκομεία στη Γαλλία, βρήκαν χαμηλότερο ποσοστό καρκίνου μεταξύ 302 ανθρώπων που ακολούθησαν μια διατροφή μεσογειακού ύφους από ό,τι μεταξύ ενός παρόμοιου αριθμού που ακολούθησε μια χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά διατροφή. Οι ερευνητές χώρισαν τους εθελοντές σε δύο ομάδες, μια που μεταπήδησε στη διατροφή μεσογειακού-ύφους και μια που άρχισε από την εναλλακτική διατροφή. Οι συμμετέχοντες που ακολούθησαν τη μεσογειακή διατροφή βρέθηκαν με σημαντικά λιγότερες πιθανότητες να αναπτύξουν καρκίνο. Ήταν επίσης λιγότερο πιθανό να πεθάνουν από όλες τις αιτίες και πιθανότερο να ζήσουν περισσότερο[149]. Σε μια μεγάλη προοπτική μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Ελλάδα, η μεγαλύτερη προσκόλληση σε μια μεσογειακή διατροφή συνδέθηκε με μια μείωση της γενικής θνησιμότητας, και συγκεκριμένα της θνησιμότητας λόγω της στεφανιαίου νόσου ή του καρκίνου[333].

Μεσογειακή διατροφή και θνησιμότητα[333].



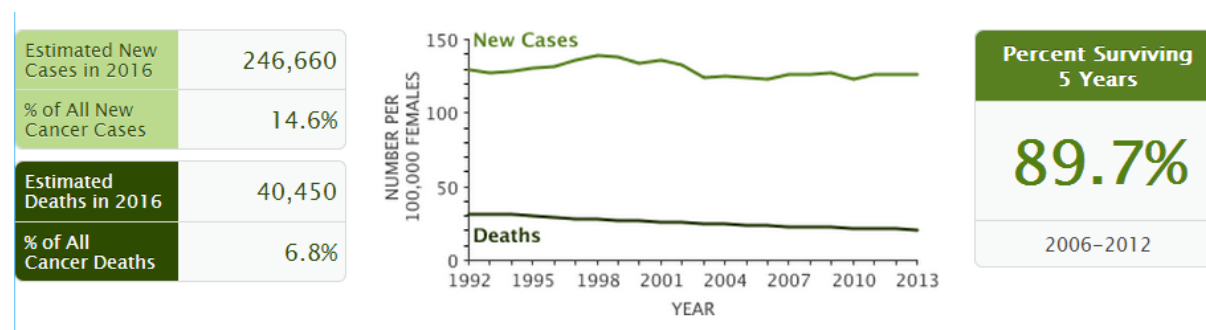
Μια άλλη προοπτική ερευνά που περιλάμβανε 22.043 ενήλικους στην Ελλάδα διαπίστωσε ότι η προσκόλληση στη μεσογειακή διατροφή συνδέθηκε με μια μείωση της συνολικής θνησιμότητας. Μια αντίστροφη σχέση, εμφανίστηκε με τη θνησιμότητα λόγω των στεφανιαίων καρδιακών παθήσεων και τον καρκίνο του μαστού[334].

Επιπλέον μια άλλη μελέτη, αξιολόγησε τη Μεσογειακή διατροφή και την σχέση της με το προσδόκιμο επιβίωσης μετά από έλεγχο διάφορων άλλων μεταβλητών που θα μπορούσαν να θεωρηθούν ως παράγοντες συσχέτισης: ηλικία, φύλο, δείκτης μάζας σώματος, φυσική δραστηριότητα, αυτοαξιολόγηση της υγείας και διατροφή σε ανταπόκριση με χρόνιες καταστάσεις. Τα αποτελέσματα συσχετίστηκαν με μια σημαντική μείωση της γενικής θνησιμότητας στα ηλικιωμένα άτομα ηλικίας < 80 ετών, αλλά όχι στα άτομα ηλικίας > 80 ετών[335].

1.9 BREAST CANCER SURVIVORS

1.9.1 Στατιστική ανάλυση:

Σύμφωνα με το Εθνικό Ινστιτούτο Καρκίνου (National Cancer Institute), στις ΗΠΑ υπήρχαν περίπου 2.899.726 γυναίκες που ζουν με καρκίνο του μαστού το 2011, ενώ περίπου το 12,3% των γυναικών αναμένεται να προσβληθεί από καρκίνο του μαστού στη διάρκεια της ζωής τους με βάση τα δεδομένα από το 2010-2012. Το 2013, υπήρχαν περίπου 3.053.450 γυναίκες που ζουν με ΚΜ στις Ηνωμένες Πολιτείες. Ο αριθμός των νέων περιπτώσεων καρκίνου μαστού γυναικών ήταν 125,0 ανά 100.000 γυναίκες ετησίως. Ο αριθμός των θανάτων ήταν 21,5 ανά 100.000 γυναίκες ετησίως. Τα ποσοστά αυτά είναι προσαρμοσμένα στην ηλικία και βασίζονται σε δεδομένα του 2009-2013.



Οι στατιστικές επιβίωσης βασίζονται σε άτομα που λαμβάνουν θεραπεία εδώ και δεκαετίες. Το σχετικό ποσοστό επιβίωσης συγκρίνει τα άτομα με καρκίνο του μαστού με εκείνα που δεν έχουν προσβληθεί ποτέ (γενικό πληθυσμό) και τα οποία ανήκουν στην ίδια ηλικιακή ομάδα

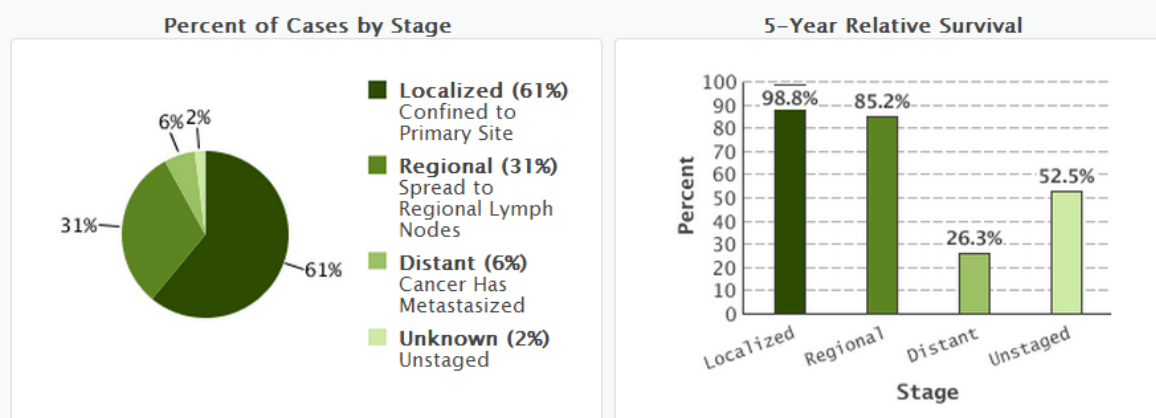
και φύλο. Επειδή οι στατιστικές επιβίωσης βασίζονται σε μεγάλες ομάδες ανθρώπων, δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να προβλέψουμε ακριβώς τι θα συμβεί σε ένα μεμονωμένο ασθενή. Το ποσοστό πενταετούς επιβίωσης (5-year survival rate) περιγράφει το ποσοστό των ατόμων με καρκίνο του μαστού που επιβιώνουν από ΚΜ για τουλάχιστον πέντε χρόνια από τη στιγμή της διάγνωσης. Πολλοί από αυτούς τους ανθρώπους αναμένεται να ζήσουν για πολλά περισσότερα χρόνια επιπλέον.[336]



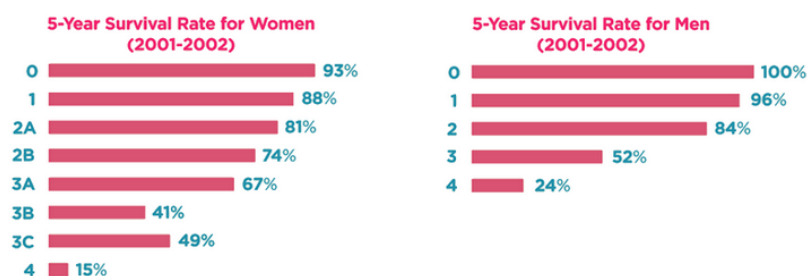
Ποσοστό επιβίωσης ανάλογα με το στάδιο της νόσου:

Τα στάδια του καρκίνου του μαστού σχετίζονται με το πόσο ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί. Το στάδιο 0 είναι προκαρκινικό στάδιο. Στο στάδιο I ο καρκίνος ξεκινά και εντοπίζεται αποκλειστικά στο μαστό. Το στάδιο 4 είναι μεταστατικό, που σημαίνει ότι ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί σε ένα ή περισσότερα μέρη του σώματος εκτός από το μαστό. Γενικά, η προγενέστερη διάγνωση και αντιμετώπιση του ΚΜ σχετίζεται με υψηλότερη πιθανότητα επιβίωσης. Για τις γυναίκες με καρκίνο του μαστού, το 61,4% διαγιγνώσκονται σε τοπικό στάδιο. Η 5-ετή επιβίωση των γυναικών για το στάδιο αυτό αγγίζει το 98,8%.[336]

Percent of Cases & 5-Year Relative Survival by Stage at Diagnosis: Female Breast Cancer

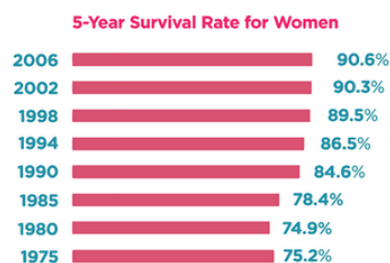


SEER 18 2006–2012, All Races, Females by SEER Summary Stage 2000



Source: BreastCancer.org

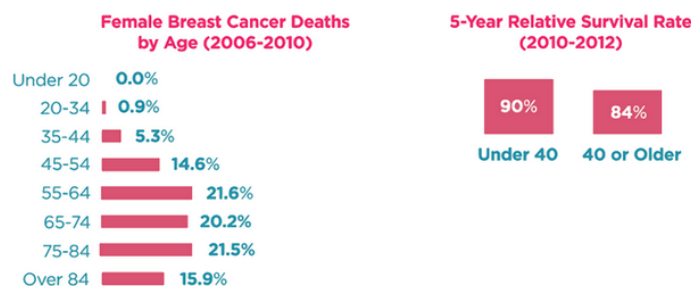
Το Εθνικό Ινστιτούτο Καρκίνου εκτιμά ότι θα υπάρξουν 232.670 νέες περιπτώσεις καρκίνου του μαστού μεταξύ των γυναικών των ΗΠΑ το 2014, ενώ από αυτές περίπου 40.000 γυναίκες αναμένεται να πεθάνουν από καρκίνο του μαστού το 2014. Ωστόσο, το σχετικό ποσοστό πενταετούς επιβίωσης για τον καρκίνο του μαστού έχει αυξηθεί από το 1980.[337]



Source: National Cancer Institute

Ποσοστό επιβίωσης ανάλογα με την ηλικία:

Ο κίνδυνος εμφάνισης ΚΜ σχετίζεται θετικά με την ηλικία. Η μέση ηλικία θανάτου από ΚΜ είναι τα 68 έτη. Οι γυναίκες κάτω των 40 ετών είναι πολύ λιγότερο πιθανό να αναπτύξουν καρκίνο του μαστού. Αλλά το ποσοστό σχετικής πενταετούς επιβίωσης είναι χαμηλότερο από ό, τι για τις γυναίκες άνω των 40. Οι νεότερες γυναίκες έχουν περισσότερες πιθανότητες να διαγνωστούν με επιθετικές μορφές καρκίνου του μαστού που έχουν την τάση να εξαπλώνονται πιο γρήγορα ή να επανεμφανιστούν σε κάποιο στάδιο της ζωής τους.[337]



Source: National Cancer Institute

Ποσοστό επιβίωσης ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή:

Ο καρκίνος του μαστού είναι η κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο στις γυναίκες σε όλο τον κόσμο. Μια μελέτη που δημοσιεύθηκε στο Cancer Epidemiol Biomarkers & Prevention εκτιμάται ότι οι θάνατοι από ΚΜ το 2008 ήταν 458.000. Τα ποσοστά θνησιμότητας ήταν αυξημένα σε ορισμένες ευρωπαϊκές χώρες της Ανατολικής Ευρώπης και σε ορισμένες ασιατικές χώρες. Οι χώρες της Λατινικής Αμερικής και της Αφρικής εμφανίζουν επίσης αυξανόμενα ποσοστά. Τα υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας μπορεί να οφείλονται σε καθυστερημένη διάγνωση και η ελλιπή θεραπεία.[337]

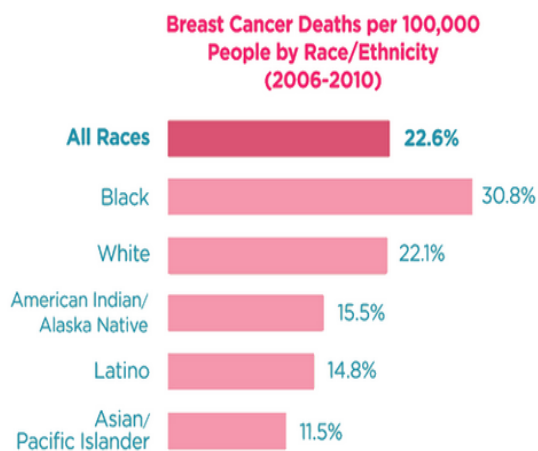
Ποσοστά επιβίωσης παγκοσμίως:



Source: American Cancer Society

Άλλοι παράγοντες που σχετίζονται με το ποσοστό επιβίωσης:

Ορισμένοι τύποι καρκίνου του μαστού είναι πιο επιθετικοί από τους άλλους. Τα ποσοστά πενταετούς επιβίωσης τείνουν να είναι χαμηλότερα στις γυναίκες που διαγνώστηκαν με τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού (TNBC). Ο TNBC είναι πιο πιθανό να εξαπλωθεί και να επανεμφανιστεί, ιδιαίτερα κατά τα πρώτα τρία έως πέντε έτη. Μετά από πέντε χρόνια όμως, ο κίνδυνος μειώνεται σε σύγκριση με άλλους τύπους ΚΜ. Σύμφωνα με τον BreastCancer.org, μια μελέτη έδειξε ένα ποσοστό πενταετούς επιβίωσης της τάξης του 77%. Ο Φλεγμονώδης ΚΜ (IBC) είναι ένας άλλος τύπος επιθετικού ΚΜ. Σύμφωνα με το Εθνικό Ινστιτούτο Καρκίνου, το ποσοστό πενταετούς επιβίωσης από το 1988 έως το 2001 ήταν μόλις 34%. Η φυλή μπορεί επίσης να διαδραματίζει κάποιο ρόλο. Οι μη-ισπανόφωνες λευκές γυναίκες διαγιγνώσκονται με ΚΜ σε ένα υψηλότερο ποσοστό από ό, τι Αфро-Αμερικανές γυναίκες. Αλλά οι γυναίκες στην Αφρική και την Αμερική είναι πιο πιθανό να διαγνωστούν με ΚΜ πριν την ηλικία των 40 ετών. Σε κάθε ηλικιακή ομάδα, Αфро-Αμερικανές γυναίκες έχουν περισσότερες πιθανότητες να πεθάνουν από καρκίνο του μαστού σε σχέση με άλλες ομάδες.[337]



Source: National Cancer Institute

1.9.2 Ερευνητικά δεδομένα για Breast Cancer Survivors:

Σωματικό βάρος:

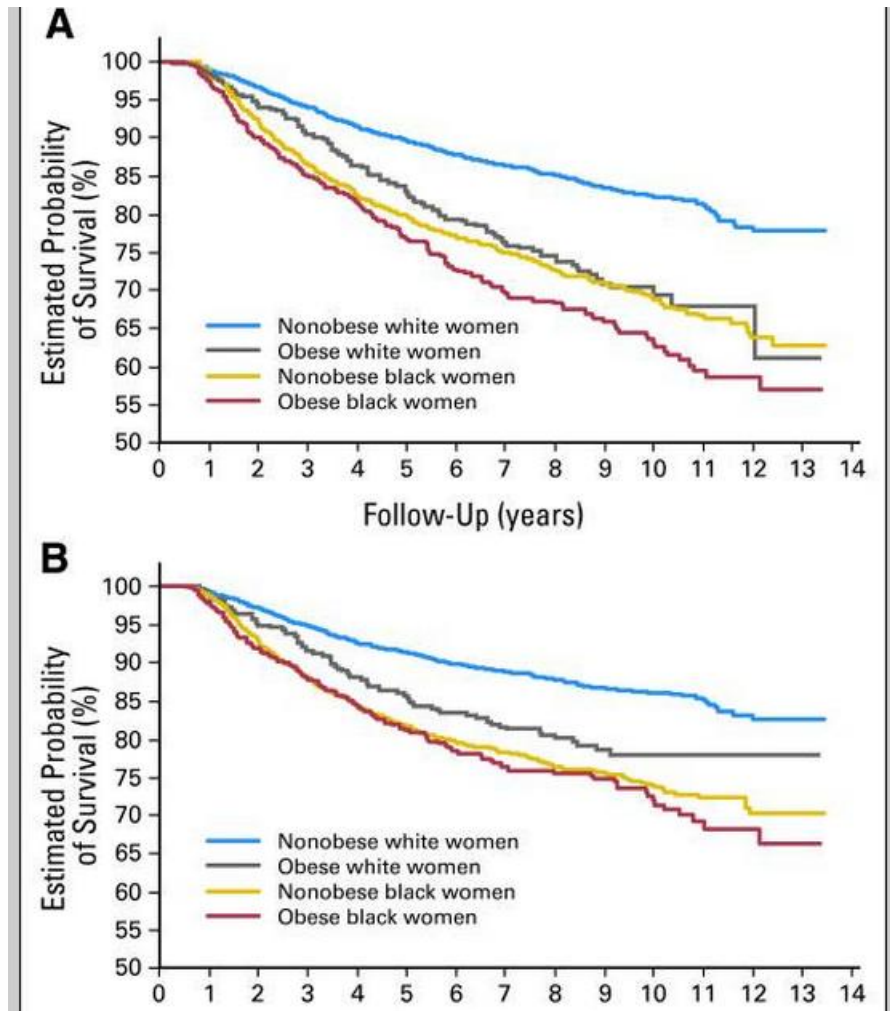
Δυστυχώς, μέχρι και το 71% των επιζώντων είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι και 68-80% δεν πληρούν τις οδηγίες του Αμερικανικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου. Για μια γυναίκα που

έχει 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 όπως ετερόπλευρη ασθένεια, υποτροπή ή συνολική θνησιμότητα.[338]

Υπάρχουν περιορισμένες μελέτες που να εξετάζουν την σχέση ανάμεσα στο ΔΜΣ και τον κίνδυνο υποτροπής από ΚΜ σε BC survivors. Στις ασθενείς της μελέτης Nurses' Health Study εξετάστηκε κατά πόσο το σωματικό βάρος πριν τη διάγνωση της νόσου αλλά και η επερχόμενη αύξηση του σωματικού βάρους μετά τη διάγνωση σχετίζονται με τη επιβίωση από ΚΜ και την πρόληψη υποτροπών. Η μελέτη έδειξε ότι οι γυναίκες που αύξησαν τον ΔΜΣ τους κατά 0,5 έως 2 μονάδες βρέθηκαν να έχουν 40% μεγαλύτερη πιθανότητα υποτροπής, ενώ όσες αύξησαν πάνω από 2 μονάδες το ΔΜΣ είχαν 53% μεγαλύτερη πιθανότητα συγκριτικά με αυτές που διατήρησαν το σωματικό τους βάρος σταθερό. Τα αποτελέσματα ήταν ισχυρότερα για τις προ-εμμηνοπαυσιακές από ότι για τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ενώ αντίστοιχα αποτελέσματα βρέθηκαν για τον κίνδυνο επανεμφάνισης ΚΜ ή τη θνησιμότητα από οποιαδήποτε άλλη αιτία.[339]

Σε μία μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2011 στο Journal of Clinical Oncology αξιολογήθηκε η επίδραση της παχυσαρκίας στην επιβίωση από ΚΜ σε μαύρες και λευκές γυναίκες με διηθητικό ΚΜ. Η παρακολούθηση έγινε σε 4.538 γυναίκες (1.604 μαύρες, λευκές 2.934) ηλικίας 35-64 ετών με διηθητικό καρκίνο του μαστού μεταξύ 1994 και 1998. Χρησιμοποιήθηκαν μοντέλα πολυπαραγοντικής παλινδρόμησης Cox για να εξεταστεί η επίδραση του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ, kg/m^2) 5 έτη πριν από τη διάγνωση στον κίνδυνο θανάτου από οποιαδήποτε αιτία και από καρκίνο του μαστού. Στα πρώτα 8.6 έτη της παρακολούθησης, 1.053 γυναίκες έχασαν τη ζωή τους (519 μαύρες, 534 λευκές), 828 εκ των οποίων ως αποτέλεσμα του καρκίνου του μαστού (412 μαύρες, 416 λευκές). Οι μαύρες γυναίκες ήταν πιο πιθανό να πεθάνουν σε σύγκριση με τις λευκές γυναίκες (σχετικός κίνδυνος [RR], 1,33, 95% CI, από 1,16 έως 1,53). Σε σύγκριση με τις γυναίκες με ΔΜΣ από 20 έως 24,9 kg / m^2 , όσες ήταν παχύσαρκες (ΔΜΣ $\geq 30 \text{ kg} / \text{m}^2$) είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο θνησιμότητας από κάθε αιτία (RR, 1,23, 95% CI) και από καρκίνο του μαστού (RR, 1,20, 95% CI, από 0,99 έως 1,46). Τα αποτελέσματα αυτά παρατηρήθηκαν μεταξύ των λευκών γυναικών (από όλα τα αίτια RR, 1,54, 95% CI, και από ΚΜ RR, 1,46, 95% CI), αλλά όχι

μεταξύ των μαύρων γυναικών (από όλα τα αίτια RR, 1,03, 95% CI, RR καρκίνου του μαστού, 1,02, 95% CI).[340]



Σε μια συστηματική ανασκόπηση και μετα- ανάλυση όλων των αποδεδειγμένων στοιχείων έως το 2012 εξετάστηκαν δεκατρείς προοπτικές μελέτες, πέντε μελέτες κοόρτης και οκτώ μελέτες ασθενών-μαρτύρων για την εκτίμηση του σχετικού κινδύνου (RR, 95% CI) επανεμφάνισης ΚΜ. Αποδείχτηκε ότι η ο ΔΜΣ και η παχυσαρκία σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο επανεμφάνισης ΚΜ (RR = 1.37, 95 % CI: 1.20-1.57), ενδομητρίου (RR = 1.96, 95 % CI: 1.43-2.70) και παχέος εντέρου (RR = 1.89, 95 % CI: 1.28-2.79). Μια αύξηση του ΔΜΣ κατά 5 kg / m², βρέθηκε ότι οδηγεί σε σχετικό κίνδυνο επανεμφάνισης ΚΜ 1,12 (95% CI : 1.06-1.20) για τον ετερόπλευρο μαστό και 1,14 (95% CI: 1.07-1.21) για δευτερογενή επανεμφάνιση στον ίδιο μαστό. Ο σχετικός κίνδυνος για δευτερογενή εμφάνιση καρκίνου του ενδομητρίου ήταν 1,46 (95% CI: 1,17 - 1,83) για την ίδια αύξηση του ΔΜΣ. Το

αποτελεσμα αυτό υπογραμμίζει τη σημασία των παρεμβάσεων πρόληψης του υπέρβαρου και της παχυσαρκίας. Ωστόσο χρειάζονται περισσότερες κλινικές δοκιμές σε υπέρβαρους ή παχύσαρκους ασθενείς με ΚΜ για την αξιολόγηση της επίδρασης του σωματικού βάρους στη συχνότητα επανεμφάνισης ΚΜ.[341]

Διατροφή:

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 εκείνοι που έτρωγαν ένα διατροφικό πρότυπο που χαρακτηρίζεται από υψηλές ποσότητες φρούτων, λαχανικών και δημητριακών ολικής αλέσεως έχουν καλύτερη συνολική επιβίωση.[338]

Η μελέτη Women's Intervention Nutrition Study είναι μία τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή που ξεκίνησε το 1987 με σκοπό να εξετάσει τη σχέση ανάμεσα στο διαιτητικό λίπος και τον ΚΜ ΣΕ BC survivors. Μελέτησε 2437 γυναίκες με ΚΜ σε πρώιμο στάδιο μεταξύ των ηλικιών 48 έως 79 με στόχο να δείξει ότι η μείωση του διατροφικού λίπους θα αυξήσει το ποσοστό επιβίωσης χωρίς υποτροπή από ΚΜ. Η μελέτη διαπίστωσε ότι μια διατροφική παρέμβαση χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά μπορεί να επηρεάσει το σωματικό βάρος και να μειώσει τον κίνδυνο υποτροπής του καρκίνου του μαστού. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η επίδραση της διατροφής είναι διαφορετική μεταξύ των ορμονοεξαρτώμενων και μη ΚΜ γεγονός που βασίζεται πιθανότατα στους μηχανισμούς με τους οποίους η ινσουλίνη και ινσουλινομιμητικός αυξητικός παράγοντας-1 (IGF-I) εμπλέκονται στην ογκογένεση. Τα αποτελέσματα της παρέμβασης συμβάλλουν στην περαιτέρω έρευνα για το ρόλο της αντίστασης της ινσουλίνης σε κίνδυνο εμφάνισης και την πρόγνωση ΚΜ.[342]

Η μελέτη Women's Healthy Eating and Living (WHEL) Study είναι μία πολυπαραγοντική τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική δοκιμή που εξετάζει την αποτελεσματικότητα μιας διατροφής με υψηλή περιεκτικότητα σε λαχανικά και φρούτα (με στόχο την αύξηση των επιπέδων καροτενοειδών του αίματος) και χαμηλή σε λίπος στην μείωση των υποτροπών και την αύξηση της πιθανότητας επιβίωσης σε γυναίκες με διηθητικό ΚΜ πρώιμου σταδίου (μετά από 4 χρόνια από τη διάγνωση). Οι γυναίκες της παρέμβασης παρακολουθούνται εντατικά για 6 χρόνια. Η διατροφική προσέγγιση περιλάμβανε καθημερινή κατανάλωση πέντε μερίδων λαχανικών, περίπου 500ml χυμού λαχανικών, τρεις μερίδες φρούτων, 30 g φυτικών ινών και ενώ το διαιτητικό λίπος αποτελούσε το 15-20% της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης. Οι αξιολογήσεις έγιναν κατά την έναρξη, στους 6, 12, 24, 36, 48 και 72 μήνες με

ανακλήσεις 24ώρου και ημερολόγια συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων, μέτρηση συγκέντρωσης καροτενοειδών αίματος καθώς και ερωτηματολόγια υγείας και ποιότητας ζωής. Τα συνολικά αποτελέσματα της μελέτης δεν έχουν δημοσιευτεί ακόμα αλλά η κατανάλωση καροτενοειδών (ένας βιολογικός δείκτης της πρόσληψης των έντονα χρωματισμένων λαχανικών και φρούτων) 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 τη πρόγνωση. [343]

Η μελέτη DIANA (diet and androgens) είναι μια 5ετής πολλαπλά τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη που εξετάζει την αποτελεσματικότητα μιας διατροφής που βασίζεται στις αρχές της μεσογειακής διατροφής και της μακροζωίας σε συνδυασμό με μέτρια σωματική δραστηριότητα σε γυναίκες που έχουν νοσήσει από διηθητικό ΚΜ και έχουν αυξημένο κίνδυνο επανεμφάνισης ΚΜ οφειλόμενο στο μεταβολικό ή ορμονικό τους υπόβαθρο. Η μελέτη έχει σκοπό να μειώσει τα επίπεδα ινσουλίνης καθώς και τα επίπεδα ορμονών φύλου που σχετίζονται με κακή πρόγνωση ΚΜ σύμφωνα με προηγούμενες μελέτες. Από το 2008 έως το 2010 συλλέχθηκαν 1208 γυναίκες οι οποίες χωρίστηκαν σε 2 ομάδες. Η ομάδα της παρέμβασης δεχόταν εντατική διατροφική παρέμβαση και παρέμβαση για μέτρια σωματική δραστηριότητα. Οι δύο ομάδες παρακολουθούνται μέχρι το 2015. Και στις 2 ομάδες δόθηκαν γενικές διατροφικές συστάσεις για πρόληψη του ΚΜ, ενώ στην ομάδα της παρέμβασης δόθηκε ολοκληρωμένη παρέμβαση για τον τρόπο ζωής, όπως για παράδειγμα μαθήματα μαγειρικής, συνέδρια, κοινές συνεδρίες γευμάτων και άσκησης. Οι αξιολογήσεις έχουν προγραμματιστεί κατά την έναρξη της παρέμβασης, στους 12, στους 36 και στους 60 μήνες παρέμβασης. Οι αξιολογήσεις περιλαμβάνουν ημερολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων, ανθρωπομετρικές μετρήσεις, ανάλυση σύσταση σώματος, ποσοτικοποίηση της φυσικής δραστηριότητας με βηματομετρητές και αιματολογικές εξετάσεις για μέτρηση βιοχημικών και ενδοκρινολογικών δεικτών. Οι δύο ομάδες εξισώθηκαν ως προς την ηλικία (51,8 έτη), την αναλογία των ER-αρνητικούς όγκων (22%), τη μασχαλιαία μετάσταση (42%), το καθεστώς εμμηνορρυσίας, το κάπνισμα, την πίεση του αίματος, τις ανθρωπομετρικές μετρήσεις και τις ορμονικές και μεταβολικές παραμέτρους. Προς το παρόν δεν έχουν δημοσιευθεί τα αποτελέσματά της και ο προτεινόμενος προστατευτικός ρόλος της ΜΔ εξετάζεται μέσα από τις ευεργετικές δράσεις των αρχών της (αυξημένη κατανάλωση φρούτων, λαχανικών, ελαιόλαδου). [344]

Συμπληρωματικές έρευνες:

Σε μία τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή με σκοπό να προσδιοριστούν τα αποτελέσματα της άσκησης στην καρδιοαναπνευστική λειτουργία και την ποιότητα ζωής (ΠΖ) σε μετεμμηνοπαυσιακές επιζήσασες από ΚΜ που είχαν ολοκληρώσει τη χειρουργική επέμβαση, ακτινοθεραπεία ή / και χημειοθεραπεία με ή χωρίς τρέχουσα χρήση ορμονικής θεραπείας, συμμετείχαν 53 μετεμμηνοπαυσιακές επιζήσασες από ΚΜ από τις οποίες οι 25 ακολούθησαν πρόγραμμα άσκησης έναντι των 28 που αποτελούσαν το δείγμα ελέγχου. Το πρόγραμμα περιελάμβανε μέτρηση το παραγώμενου CO₂. Τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν οι αλλαγές στη μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου και τη συνολική ποιότητα ζωής στις γυναίκες της ομάδας παρέμβασης έναντι αυτής του ελέγχου. Η μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου αυξήθηκε κατά 0,24 L / min στην ομάδα άσκησης, ενώ μειώθηκε κατά 0,05 L / min στην ομάδα ελέγχου (μέση διαφορά, 0,29 L / min, 95% [CI], 0,18 to 0,40, P < .001). Συνολικά η ποιότητα ζωής αυξήθηκε κατά 9,1 μονάδες στην ομάδα άσκησης σε σύγκριση με 0,3 μονάδες στην ομάδα ελέγχου (μέση διαφορά, 8,8 μονάδες, 95% [CI], 3,6 to 14,0, P = 0,001). Η ανάλυση κατά Pearson έδειξε συσχέτιση ανάμεσα στην αλλαγή της μέγιστης κατανάλωσης οξυγόνου και την αλλαγή στη συνολική ποιότητα ζωής ($r = 0,45$, $P < 0,01$). Συμπερασματικά, η άσκηση βρέθηκε να είχε ευεργετικά αποτελέσματα για την καρδιοαναπνευστική λειτουργία και ποιότητα ζωής σε μετεμμηνοπαυσιακές επιζήσασες από ΚΜ.[345]

Σε μία επισκόπηση όλων των δημοσιευμένων ερευνών που έγινε από το Πανεπιστήμιο του Καναδά για την επίδραση της άσκησης σε επιζήσασες από ΚΜ συγκεντρώθηκαν 47 δημοσιευμένες μελέτες και άλλες 4 κλινικές δοκιμές. Όλες οι μελέτες έδειξαν ευεργετική επίδραση της άσκησης στους BC survivors τόσο κατά τη διάρκεια όσο και μετά τη θεραπεία. Συμπερασματικά, η έρευνα δείχνει ότι η άσκηση μπορεί να είναι μια αποτελεσματική παρέμβαση για την βελτίωση της ποιότητας ζωής (ΠΖ) σε επιζώντες του καρκίνου του μαστού. Οι μηχανισμοί με τους οποίους η άσκηση επενεργεί στους βιοχημικούς δείκτες, την πρόγνωση του ΚΜ, την πρόληψη άλλων ασθενειών και τη συνολική επιβίωση είναι άγνωστοι. Η μελλοντική έρευνα είναι απαραίτητη για να επεκτείνει τις γνώσεις μας σχετικά από τους επιζώντες του καρκίνου του μαστού.[346]

2 ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Οι επιζήσαντες από τον ΚΜ διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για επανεμφάνιση της νόσου καθώς επίσης και για συνολική θνησιμότητα και νοσηρότητα από ΚΜ αλλά και από άλλες αιτίες. Παράγοντες κινδύνου αποτελούν η κακή ποιότητα διατροφής, το διαταραγμένο διαιτητικό και βιοχημικό προφίλ, τα χαμηλά επίπεδα άσκησης και το υπερβάλλον σωματικό βάρος και σωματικό λίπος. Επιπλέον έχει παρατηρηθεί αύξηση του σωματικού λίπους ειδικότερα κατά τη διάρκεια των αντικαρκινικών θεραπειών. Υπάρχουν ενδείξεις του ρόλου της ισορροπημένης διατροφής, ιδίως εντός του Μεσογειακού προτύπου, στη μείωση του κινδύνου ΚΜ μέσω βελτίωσης της ποιότητας του διαιτητικού λίπους, αύξησης της κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών, μείωση του υπερβάλλοντος σωματικού βάρους σε συνδυασμό με μια μέτρια φυσική δραστηριότητα. Ωστόσο, υπάρχουν ανεπαρκή ή συγκεχυμένα δεδομένα για το ρόλο του συγκεκριμένου μοντέλου σε επιζήσαντες από τον καρκίνο του μαστού.

Σκοπός της μελέτης, η οποία ονομάστηκε WOMAN study, είναι να εξετάσει την επίδραση μιας διατροφικής παρέμβασης, η οποία βασίζεται στις αρχές της Μεσογειακής Διατροφής, σε συνδυασμό με αύξηση της φυσικής δραστηριότητας στη μεταβολή του σωματικού βάρους και τις σύστασης του σώματος καθώς επίσης και στο διαιτητικό και βιοχημικό προφίλ των ασθενών.

3 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

3.1 ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

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 πηρέ έγκριση από την επιτροπή δεοντολογίας του ίδιου νοσοκομείου.

Η μελέτη αποτελούταν από 2 διακριτές φάσεις. Οι ασθενείς αρχικά παρακολουθήθηκαν από το ιατρείο μαστού του νοσοκομείου Μάρτιο 2014 έως και Ιανουάριο 2015, όπου 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 μπουν στη μελέτη. Στη συνέχεια παραπέμφθηκαν στο διαιτολογικό τμήμα για να τυχαιοποιηθούν σε 2 ομάδες και να ξεκινήσει η παρέμβαση.

Σε επόμενο στάδιο, ο αρμόδιος διαιτολόγος συμπλήρωσε το ιατρικό ιστορικό (από το ιατρικούς φακέλους και σε συνεννόηση με τους θεράποντες ιατρούς) και ένα αναλυτικό διαιτολογικό ιστορικό των ασθενών. Με βάση τα κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού οι γυναίκες που κρίθηκαν ικανές να συμμετέχουν στη μελέτη χωρίστηκαν σε 2 ομάδες, παρέμβασης- ελέγχου με βάση το πρωτόκολλο τυχαιοποίησης που παρατίθεται παρακάτω.

Στο baseline (T0) της μελέτης, πραγματοποιήθηκε ανθρωπομετρικός έλεγχος στις ασθενείς ο οποίος περιελάμβανε μέτρηση σωματικού βάρους και ύψους, ανάλυση σύστασης σώματος και μέτρηση περιφέρειας μέσης/γλουτών. Πραγματοποιήθηκαν, επιπλέον, αιματολογικές εξετάσεις, ενώ συμπληρώθηκαν τα ερωτηματολόγια που παραθέτονται στον παρακάτω πίνακα και αφορούσαν τη διατροφική πρόσληψη και τη σωματική δραστηριότητα καθώς και ένα ιατρικό ιστορικό. Μέχρι σε αυτό το σημείο και οι δυο ομάδες αντιμετωπίστηκαν με τον ίδιο τρόπο. Στη συνέχεια, οι γυναίκες χωρίστηκαν τυχαία σε δύο ομάδες που αποτελούσαν την ομάδα παρέμβασης και την ομάδα ελέγχου.

Η ομάδα παρέμβασης έλαβε εξατομικευμένο πρόγραμμα διατροφής βασισμένο στην διατροφική αξιολόγηση που προηγήθηκε. Οι γυναίκες της ομάδας αυτής παρακολουθούνταν τακτικά με προγραμματισμένες 15ήμερες εξατομικευμένες συνεδρίες όπου επαναλαμβάνονταν οι ανθρωπομετρικές μετρήσεις και η διαιτητική τους πρόσληψη μέσω εβδομαδιαίων ημερολογίων διατροφής και αναλύσεων 24ωρου. Η γυναίκες λάμβαναν εξατομικευμένη διατροφική συμβουλευτική από τη διαιτολόγο βασισμένη στις παραπάνω αναλύσεις, ενώ το εξατομικευμένο διαιτολόγιό τους ανανεωνόταν κάθε 15 ημέρες εφόσον

ήταν απαραίτητο. Η παραπάνω παρέμβαση συνεχίστηκε ως έχει για 3 μήνες (T6 της μελέτης) όπου ακολούθως τροποποιήθηκε με τα 15ήμερα ραντεβού να γίνονται πλέον τηλεφωνικά και τα διαιτολόγια να αποστέλλονται ηλεκτρονικά μέσω e-mail. Στο ραντεβού των 3 μηνών (T6) πραγματοποιήθηκε ανθρωπομετρικός και βιοχημικός έλεγχος, με ταυτόχρονη συμπλήρωση των ερωτηματολογίων συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων ανακλήσεων 24ωρου και άσκησης, όπως φαίνεται στον παρακάτω πίνακα. Η επόμενη προσωπική συνάντηση κανονίστηκε για τους επόμενους 3 μήνες (6 μήνες στο σύνολο-T7 της μελέτης) όπου πραγματοποιήθηκε ο έλεγχος του baseline.

Η ομάδα ελέγχου έλαβε γενικές οδηγίες της Αμερικανικής Αντικαρκινικής Εταιρείας μεταφρασμένες και επεξηγημένες από τη 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 όπου πραγματοποιήθηκε ο ίδιος έλεγχος με την ομάδα παρέμβαση. Η τηλεφωνική επικοινωνία συνεχίστηκε για τους επόμενους 3 μήνες όπου 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 κυρίως λόγω των αντικαρκινικών θεραπειών (χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία ή ορμονοθεραπεία ή χειρουργείο). Η διαιτολόγος και οι θεράποντες ιατροί 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:

1. Ηλικία άνω των 18 ετών
2. Ιστολογική απόδειξη πρώτης εκδήλωσης καρκίνου του μαστού (μη μεταστατικό αλλά διηθητικό σύμφωνα με τα κριτήρια του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας 2012[347])
3. Κατάσταση υγείας (performance status) ≤ 2 κατά την κλίμακα ECOG
4. Επιτρέπεται οποιαδήποτε θεραπεία κατά τη διάρκεια της διατροφικής παρέμβασης
5. Προσδόκιμο επιβίωσης άνω των 12 μηνών
6. Εντυπόγραφη συγκατάθεση

7. Σε περιπτώσεις ασθενών που λαμβάνουν χημειοθεραπεία, οι γυναίκες πρέπει να έχουν διαγνωστεί ότι πάσχουν από καρκίνο του μαστού **εντός τριμήνου**

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.

Κριτήρια αποκλεισμού:

1. Προηγούμενο ή παρόν ιστορικό ύπαρξης δεύτερου νεοπλάσματος εκτός από ιάσιμο μη –μελανωματώδη καρκίνο του δέρματος ή καρκίνωμα in situ του τραχήλου της μήτρας.
2. 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 θεραπευτικά συστατικά)
3. Συμπτωματικές εγκεφαλικές μεταστάσεις
4. Παρουσία εντερικής απόφραξης ή σοβαρού βαθμού δυσαπορρόφησης
5. Οποιαδήποτε κλινική κατάσταση, η οποία προκαλεί δυσανεξία ή αδυναμία να ακολουθηθεί η προτεινόμενη διατροφική παρέμβαση (π.χ. δυσανεξία σε ορισμένα θεραπευτικά συστατικά)
6. Απουσία λήψης συμπληρωμάτων διατροφής
7. Ταυτόχρονη παρακολούθηση άλλης διατροφικής αγωγής
8. Μη διάθεση ή αδυναμία παρακολούθησης του διατροφικού προγράμματος και των συστάσεων για φυσική δραστηριότητα

Επίσης, ως απαραίτητη προϋπόθεση οι εθελόντριες να ήταν μόνιμες κατοίκους Αττικής για να μπορέσουν να παρακολουθούν τη μελέτη και να διαθέτουν παρόμοιο κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο για να εξαλειφτούν τυχόν διαφορές στην απόκρισή τους στη δίαιτα που πηγάζουν από αυτό[348]. Όλα τα μέλη της μελέτης υπέγραψαν έγγραφο ελεύθερης συγκατάθεσης για τη συμμετοχή τους στη μελέτη

ΚΛΙΜΑΚΑ ECOG (Performance Status Scale)

ΒΑΘΜΟΣ	ECOG
0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction (απόλυτα λειτουργική, ικανή να εκτελεί όλες της δραστηριότητες της χωρίς περιορισμό)
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work (περιορισμός των έντονων δραστηριοτήτων αλλά κινητική και ικανή να εκτελεί ελαφριές δραστηριότητες ή γραφική δουλειά)
2	Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours (κινητική και αυτοεξυπηρετούμενη, αλλά ανίκανη για εργασία. Δραστήρια τουλάχιστον στο 50% του χρόνου εκτός ύπνου)
3	Capable of only limited selfcare, confined to bed or chair more than 50% of waking hours (ικανή μόνο για βασική αυτοεξυπηρέτηση, περιορισμένη σε καρέκλα ή στο κρεβάτι για 50% ή περισσότερο του εκτός ύπνου χρόνου της)
4	Completely disabled. Cannot carry on any selfcare. Totally confined to bed or chair (ανίκανη για δραστηριότητα, δεν μπορεί να φροντίσει τον εαυτό της. Κληνήρης σε κρεβάτι ή σε καρέκλα)

	ΑΡΧΗ ΜΕΛΕΤΗΣ T ₀	T ₁ , T ₂ , T ₃ , T ₄ , T ₅ (ομάδα παρέμβασης)	3 ΜΗΝΟ T ₆	6 ΜΗΝΟ T _{τελ}
ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΑΣΘΕΝΟΥΣ (λαμβάνεται από τον διαιτολόγο)	✓			
ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΣΥΝΗΘΕΙΕΣ (σχέση διατροφής με τον καρκίνο και την θνησιμότητα)  Εργαλείο: Ημι-ποσοτικό Ερωτηματολόγιο Συχνότητας Κατανάλωσης Τροφίμων ειδικό για καρκινοπαθείς (ΕΣΚΤ) (εγκυρότητα και αξιοπιστία σε Ελληνικό πληθυσμό)  Ανάκληση 24ωρου	✓		✓	✓
ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ  Εργαλείο: Ερωτηματολόγιο IPAQ (International Physical Activity Questionnaire) (Craig et al. 2003)	✓		✓	✓
ΣΩΜΑΤΟΜΕΤΡΗΣΕΙΣ • Σωματικό βάρος	✓	✓	✓	✓

•Σωματική σύσταση (λιπώδης & άλιπη μάζα) (BOD POD ®) •Περίμετρος μέσης/γλουτών				
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ	✓		✓	✓
Γενική αίματος				
Σίδηρο				
Χοληστερίνη αίματος, τριγλυκερίδια, HDL-Chol, LDL-Chol,				
Γλυκόζη (σάκaro) αίματος				
Ουρία, κρεατινίνη				
LDH, SGOT, SGPT				
Χολερυθρίνη ορού ολικής, άμεση-έμμεση				
Αλκαλική Φωσφατάση, γ-GT				
Κάλιο, νάτριο, ασβέστιο, φώσφορος				
Ουρικό οξύ				
Καρκινικοί δείκτες (Ca 15-3, Ca 125, CEA)				

T0: baseline-αρχή προγράμματος, T1: 2 εβδομάδες, T2: 4 εβδομάδες- 1 μήνας, T3: 6 εβδομάδες- 1 ½ μήνας, T4:8 εβδομάδες- 2 μήνες, T5: 10 εβδομάδες, T6: 3μηνο, T7 ή Ττελ: 6μήνες- λήξη μελέτης

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.

3.2 ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ

3.2.1 Ανθρωπομετρία

Η ανθρωπομετρική ανάλυση όλων των εθελοντριών πραγματοποιήθηκε μέσω αέριας πλυθησμογραφίας 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 επαναληψιμότητας της. Χρησιμοποιεί τη 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 τον όγκο απλά καθώς ο ασθενής κάθεται στο εσωτερικό του θαλάμου. 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 ότι χρησιμοποιεί αέρα αντί για νερό για τη μέτρηση του όγκου του σώματος, 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 μέτρα 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, ο όγκος του εξεταζόμενου εκτιμάται.

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

Μετά από τη σχετική προετοιμασία, οι εξεταζόμενοι τοποθετήθηκαν εντός του θαλάμου για 2 μετρήσεις 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 και άλιπης μάζας σώματος, το ποσοστό λίπους και του μεταβολικού ρυθμού ηρεμίας.

Η μέτρηση του λόγου περιφέρειας μέσης προς περιφέρεια γλουτών πραγματοποιήθηκε με ειδική μεζούρα από τη διαιτολόγο. Αναλόγως μετρήθηκε και το ύψος των εξεταζομένων.

3.2.2 Συμπλήρωση Ερωτηματολογίων

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

- Διατροφικό ιστορικό: διατροφικές συνήθειες, συνθήκες γεύματος, προτιμήσεις ασθενών, πρόσληψη συμπληρωμάτων ή φαρμακευτικής αγωγής, ιστορικό μεταβολής σωματικού βάρους κατά τη διάρκεια της ζωής αλλά και μετά τη διάγνωση της ασθένειας, μεταβολή διατροφικών συνηθειών μετά τη διάγνωση.

- Ανάκληση 24ώρου και μίνι FFQ έγκυρο για τον Ελληνικό πληθυσμό βασισμένο σε εκείνο του Willet[349].
- Ερωτηματολόγιο ECOG για την αξιολόγηση της σωματικής λειτουργικότητας μόνο κατά το baseline.
- Ιατρικό ιστορικό.
- Ερωτηματολόγιο Φυσικής Δραστηριότητας IPAQ[350] το οποίο είναι έγκυρο και αξιόπιστο για τον ελληνικό πληθυσμό[351]. Το ερωτηματολόγιο συμπληρώθηκε με την καθοδήγηση της διαιτολόγου, που ανέγνωσκε δυνατά μια προς μια τις ερωτήσεις και επεξηγούσαν τα παραδείγματα που αναγράφονταν.
- Έγκυρο και αξιόπιστο για τον ελληνικό πληθυσμό FFQ που είναι εξειδικευμένο για καρκίνο Μαστού [352]. Το συγκεκριμένο ερωτηματολόγιο συμπληρώθηκε από τη διαιτολόγο σε απευθείας συνέντευξη με τους ασθενείς για των οποίων τη διευκόλυνση χρησιμοποιήθηκαν προπλάσματα τροφίμων. Οι ερωτήσεις αναγνώστηκαν δυνατά, επεξηγήθηκαν και δόθηκαν παραδείγματα προς τους ασθενείς. Ιδιαίτερη έμφαση δόθηκε στα σύνθετα τρόφιμα τα οποία διαχειριστήκαν με βάση τα προπλάσματα τροφίμων.

3.2.3 Διατροφική Παρέμβαση

Η διαιτολόγος σχεδίασε την εξατομικευμένη διαιτητική αγωγή των γυναικών της ομάδας παρέμβασης βασισμένη στις διεθνείς συστάσεις για διατροφική παρέμβαση και φυσική δραστηριότητα σε γυναίκες με Καρκίνο Μαστού. Λαμβάνοντας υπόψη τις ανθρωπομετρικές μετρήσεις, το διαιτητικό ιστορικό αλλά και το ιατρικό ιστορικό σχεδιάστηκαν εξατομικευμένα προγράμματα παρέμβασης στις γυναίκες της αντίστοιχης ομάδας ύστερα από συνεργασία των διαιτολόγων με τους ιατρούς της κλινικής Μαστού. Οι κύριοι στόχοι ήταν:

- 23-34% του σωματικού βάρους να είναι λίπος (τα φυσιολογικά όρια που δόθηκαν από την κατασκευάστρια εταιρεία)
- 10% απώλεια του σωματικού βάρους σε 6 μήνες για όσες γυναίκες το είχαν ανάγκη[353]. Λόγω του αυξημένου κινδύνου για σαρκοπενία των συγκεκριμένων γυναικών, δόθηκε έμφαση στην απώλεια λίπους και όχι συνολικά βάρους, που περιλαμβάνει και απώλεια μυϊκής μάζας[354].
- Βελτίωση της ποιότητας διατροφής: αύξηση κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών πλούσιων σε αντιοξειδωτικά στοιχεία, πρόσληψη καλύτερης ποιότητας διαιτητικού

λίπους και πρωτεΐνης, μείωση απλών σακχάρων, έμφαση σε εποχικότητα και ασφάλεια τροφών.

➤ Αύξηση της σωματικής δραστηριότητας.

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 (πχ απώλεια σωματικού βάρους). Η διατροφική παρέμβαση ήταν εξατομικευμένη και στόχευε την 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[353].

Το πρόγραμμα που σχεδιάστηκε βασιζόταν στις αρχές της μεσογειακής διατροφής[292]: Δόθηκε έμφαση στην κατανάλωση ελαιολάδου ως κύριας πηγής διαιτητικού λίπους, στην κατανάλωση πρωτεΐνης φυτικής προέλευσης και περιορισμό κατανάλωσης κόκκινου κρέατος, στην αύξηση κατανάλωσης ψαριών, στην αύξηση κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών πλούσιων σε αντιοξειδωτικά, στη μείωση απλών σακχάρων και αύξηση της κατανάλωσης φυτικών ινών καθώς και στην εποχικότητα και ασφάλεια των τροφών.

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 χυμό από φρέσκα φρούτα και λαχανικά εποχής στον αποχυμωτή

Ο χυμός αυτός περιείχε μπρόκολο ή/ και σπανάκι και βατόμουρα (blackberries) ή μπλέ μούρα (blueberries) ή/και φράουλες ή/και σταφύλι (πράσινο ή κόκκινο) ή/ και ακτινίδιο. Ανάλογα με την διατροφικές προτιμήσεις μπορεί να υπήρχαν ένα ή περισσότερα λοιπά λαχανικά και φρούτα από τα εξής: πράσινα φυλλώδη λαχανικά (σπανάκι, ρόκα, χόρτα,

μαϊντανός, σέλινος), 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, να καταναλώνεται καθημερινά ένα ποτήρι χυμού ρόδι (μπορεί να είναι και εμπορίου χωρίς προσθήκη ζάχαρης) ή σπιτικό χυμό σταφυλιού (πράσινων ή κόκκινων) μαζί με την συνιστώμενη ποσότητα από το λινέλαιο ή το 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 σίκαλης ή κριθαριού) που στην ετικέτα θα αναγράφει τις 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 σακχάρα στην δίαιτα μας είναι: αναψυκτικά, ζαχαρωτά και καραμέλες, γλυκά, μπισκότα και άλλα είδη ζαχαροπλαστικής, πίτες, φρουτοποτά, γάλα και προϊόντα γάλακτος με προσθήκη ζάχαρης ή άλλων γλυκαντικών ουσιών, όπως είναι το ζαχαρούχο γάλα, τα παγωτά, κάποια γιαούρτια, ψωμί, δημητριακά πρωϊνού και λοιπά προϊόντα δημητριακών με προσθήκη ζάχαρης ή άλλων γλυκαντικών ουσιών.
- Όσον αφορά τα λαχανικά και τα φρούτα, να καταναλώνουν τουλάχιστον 9 μερίδων 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. Να προτιμάται ποικιλία στο είδος, την υφή και το χρώμα, πάντα σε συμμόρφωση με την εποχικότητα.
- Να προτιμούν λαχανικά και φρούτα βιολογικά και εποχής .
- Κατά την διάρκεια της ημέρα (όσον αφορά στα λαχανικά μπορούν να καταναλωθούν σε μορφή σαλάτας ωμή ή βραστή ή μαγειρεμένα – π.χ. λαδερό) 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 καθόλη την διάρκεια της ημέρας
- Να μαγειρεύουν σε ήπιες θερμοκρασίες με έμφαση στα βραστά τρόφιμά και να έχουν ένα τουλάχιστον κοκκινιστό φαγητό την εβδομάδα

Καθόλη τη διάρκεια της παρέμβασης λαμβάνονταν υπόψη και οι παρενέργειες από τις αντικαρκινικές θεραπείας όπως δυσκοιλιότητα, διάρροια, ναυτίες, εμετοί, απώλεια γεύσης κλπ αλλά και οι διατροφικές προτιμήσεις των ασθενών.

Η κάθε συνεδρία διαρκούσε 60 λεπτά με το πρώτα 20λεπτο να ανήκει στις ανθρωπομετρικές μετρήσεις. Στη συνέχεια οι ασθενείς με τη διαιτολόγο ανέλυαν τα ημερολόγια καταγραφής τροφίμων που είχαν δοθεί από το προηγούμενο ραντεβού όπου οι ασθενείς κατέγραφαν ποιοτικά και ποσοτικά τη διατροφική του πρόσληψη για κάθε ημέρα. Στη συνέχεια γινόταν η κατάρτιση του διαιτολογίου από τη διαιτολόγο.

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 καθώς και ημερολόγια καταγραφής τροφίμων όπως στην ομάδα παρέμβασης. Οι προσωπικές συναντήσεις (3 στο σύνολο) διαρκούσαν 60 λεπτά. Τα πρώτα 20 λεπτά πραγματοποιούνταν αθροπομετρικός έλεγχος και στη συνέχεια ανάκληση 24ώρου, σχολιασμός των ημερολογίων καταγραφής, συζήτηση για τυχόν απορίες πάνω στα πλαίσια των οδηγιών που δόθηκαν.

Η προσκόλληση των εθελοντριών και των 2 ομάδων με τη μεσογειακή δίαιτα εκτιμήθηκε με βάση το σκορ Μεσογειακής Δίαιτας[334] που εκτιμήθηκε με βάση τα δεδομένα των FFQ και των ανακλήσεων 24ωρου. Τα διαιτολόγια και οι ανακλήσεις 24ωρου αναλύθηκαν με το λογισμικό Diet Analysis Plus version 6.1, Wadsworth 2003.

3.3 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Οι συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων για ποιοτικές μεταβλητές έγιναν με το χ^2 τεστ. Το Shapiro-Wilk τεστ χρησιμοποιήθηκε για να διερευνηθεί η κατανομή των συνεχών μεταβλητών. Οι διαφορές στους μέσους όρους των συνεχών μεταβλητών μεταξύ των εθελοντριών των 2 ομάδων συγκρίθηκαν χρησιμοποιώντας δοκιμασία t-test Student. Ο στατιστικός έλεγχος Repeated Measures Annona 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 για τη φυσική δραστηριότητα στους 3 μήνες και στους 6 μήνες της μελέτης. 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 από τις ανακλήσεις 24ώρου 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 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

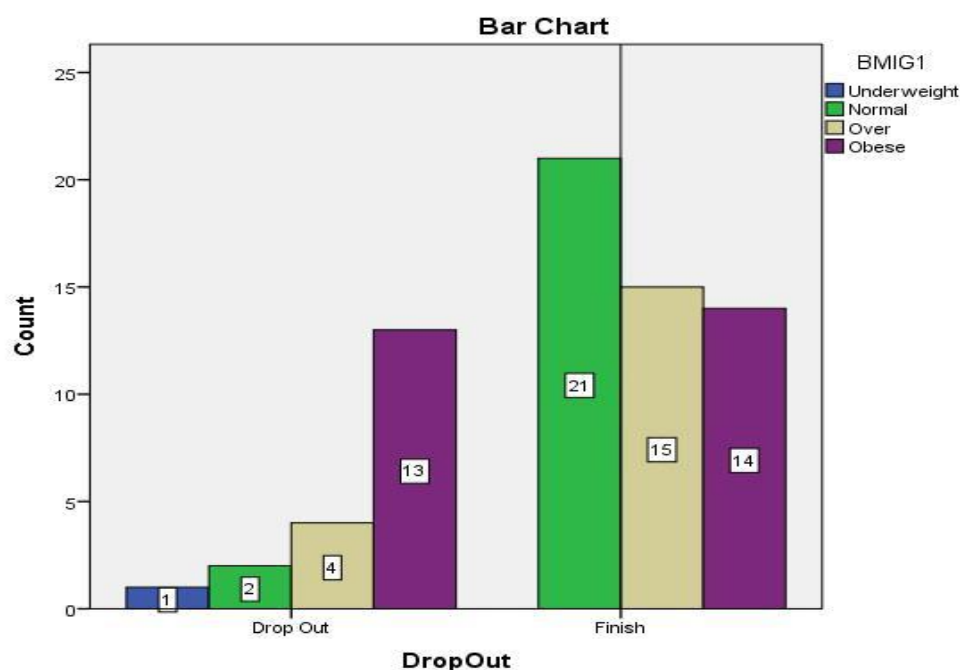
Δημογραφικά Στοιχεία

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 μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς. Δεν ανέφεραν κάποιες ιδιαιτέρως 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, 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 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 και 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.

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
Height (m)	1.615(±0.061)	1.615(±0.052)	0.983
BMI (Kg/m ²)	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
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 παραθέτονται και συγκρίνονται τα αντίστοιχα χαρακτηριστικά των 2 ομάδων για το τέλος της μελέτης. Επίσης, τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας της ομάδας παρέμβασης ήταν στατιστικά σημαντικά μειωμένα σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ($p=0.003$). 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 ($p<0.0001$).

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
Post-Menopause	16(21.8%)	18(51.4%)	0.632
Smokers	9 (31.4%)	5 (14.2%)	0.062
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)	20.800 (9.41)	22.803(9.400)	0.857
MUFA (mg/Day)	21.496 (0.040)	26.463(11.730)	0.065
PUFA (mg/Day)	16.566 (0.030)	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 στα 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 επίπεδά της στη έναρξη και στο τέλος της μελέτης. Κάτι αντίστοιχο ισχύει και για την αύξηση των επιπέδων της σωματικής δραστηριότητας.

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	98.13(±11.181)	95.00(±11.248)	94.369(±11.370)	0.0001
(cm)				
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
SFA (mg/Day)	22.500(9.97)	----	20.800 (9.41)	0.719
MUFA (mg/Day)	21.419 (11.300)	----	21.496 (0.040)	0.977
PUFA (mg/Day)	16.053 (8.950)	----	16.566 (0.030)	0.870

Vitamin A RAE	549.300 (304.710)	----	1077.766 (164.140)	0.054
(mcg/day)				
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

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

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 βιοχημικούς δείκτες. 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 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, πολύ-ακορεστα 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.

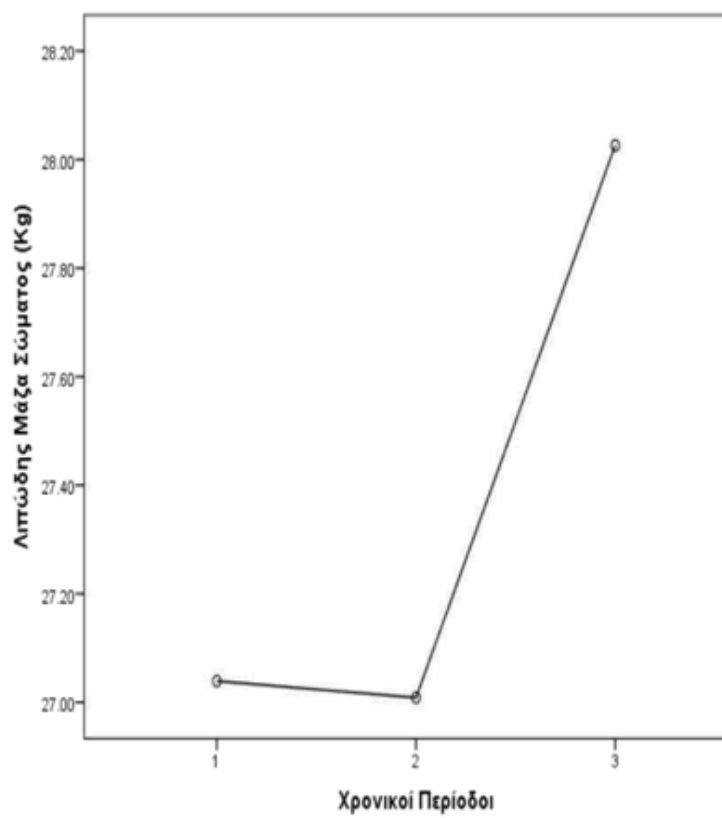
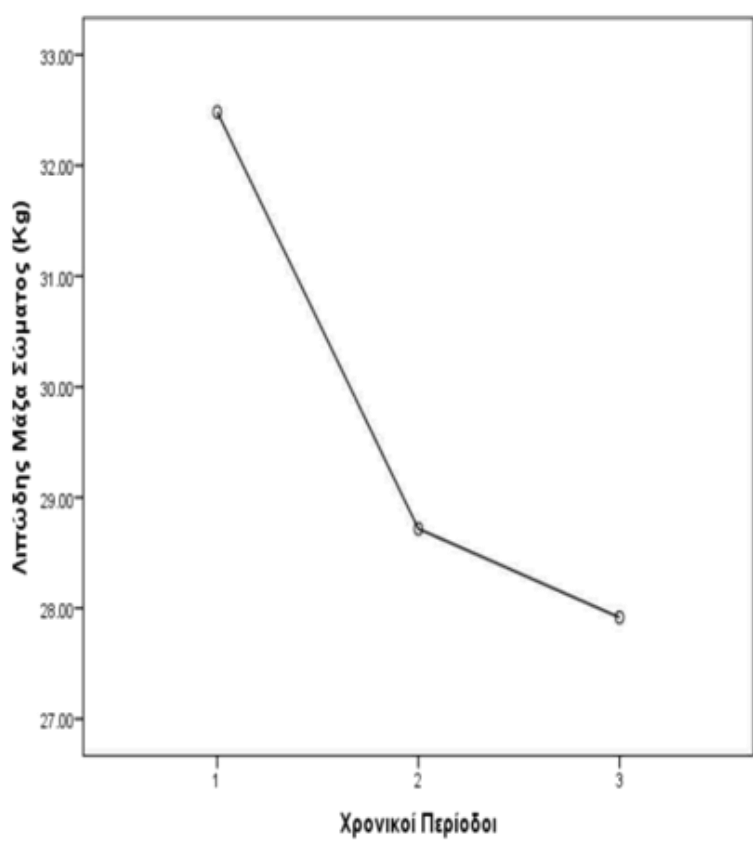
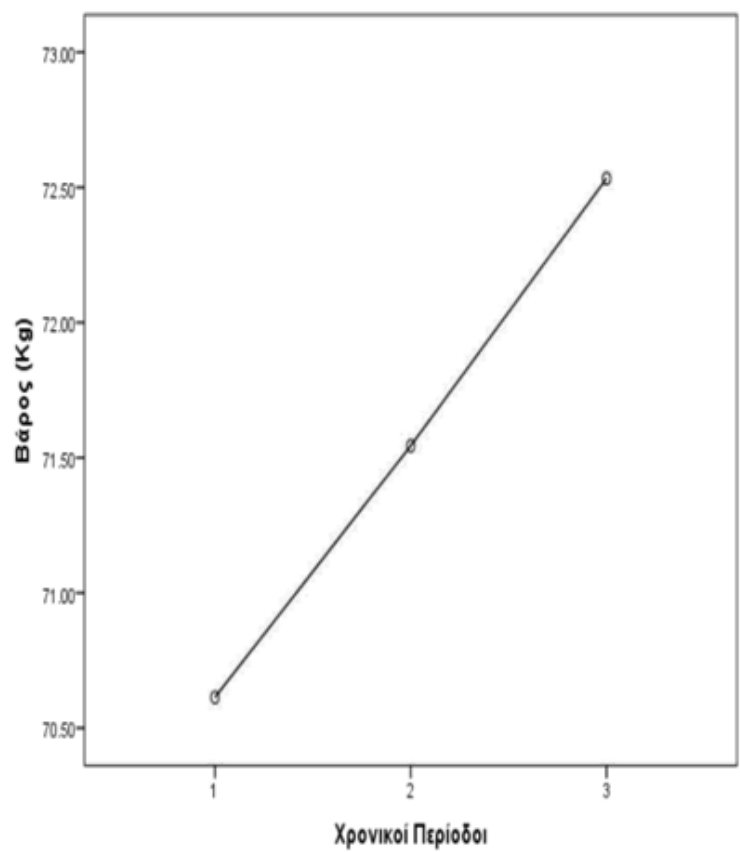
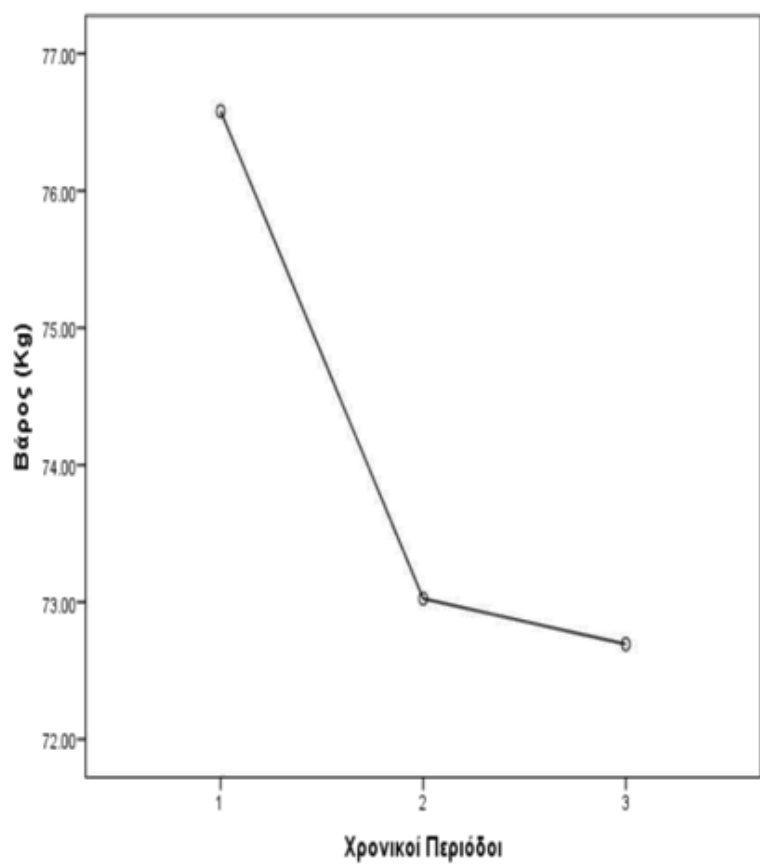
	Baseline (n=35)	3 Months (n=26)	6 Months(n=24)	P Value
Weight (Kg)	70.610(±14.883)	71.544(±15.593)	72.533(±15.616)	0.037
Body Fat Mass (Kg)	27.039(±11.224)	27.007(±11.121)	28.026(±11.194)	0.271
% Body Fat Mass	36.934(±8.864)	36.056(±8.622)	36.843(±6.957)	0.456
Waist Circumference	94.826 (±12.182)	95.413(±11.248)	96.978(±13.068)	0.061

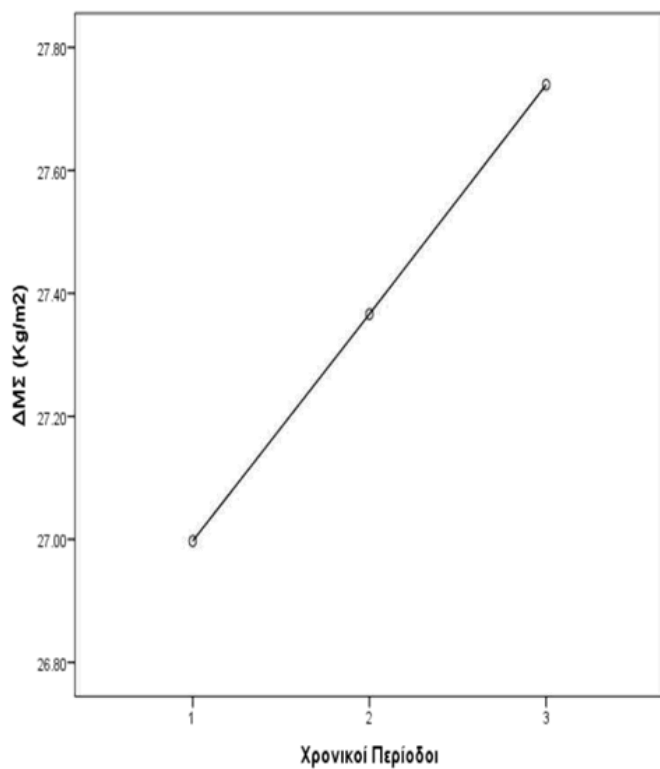
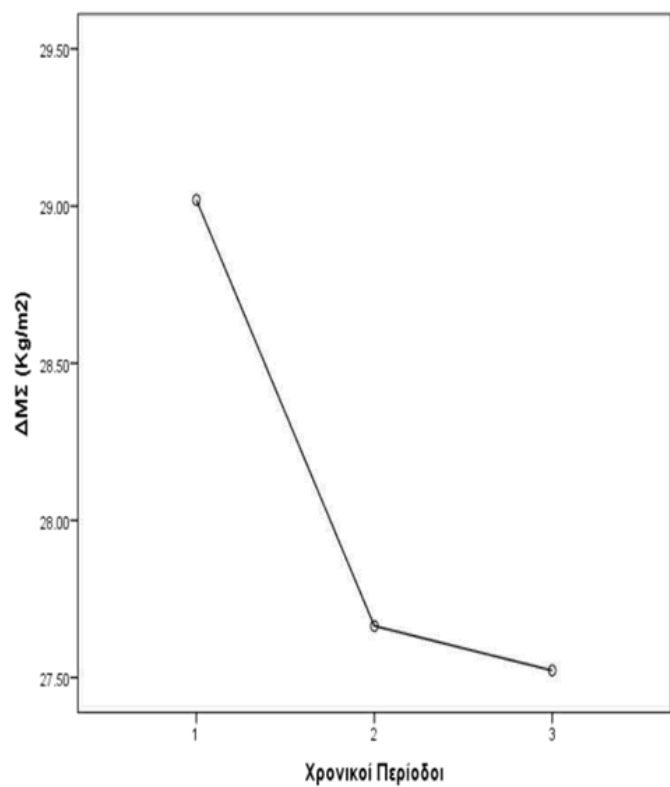
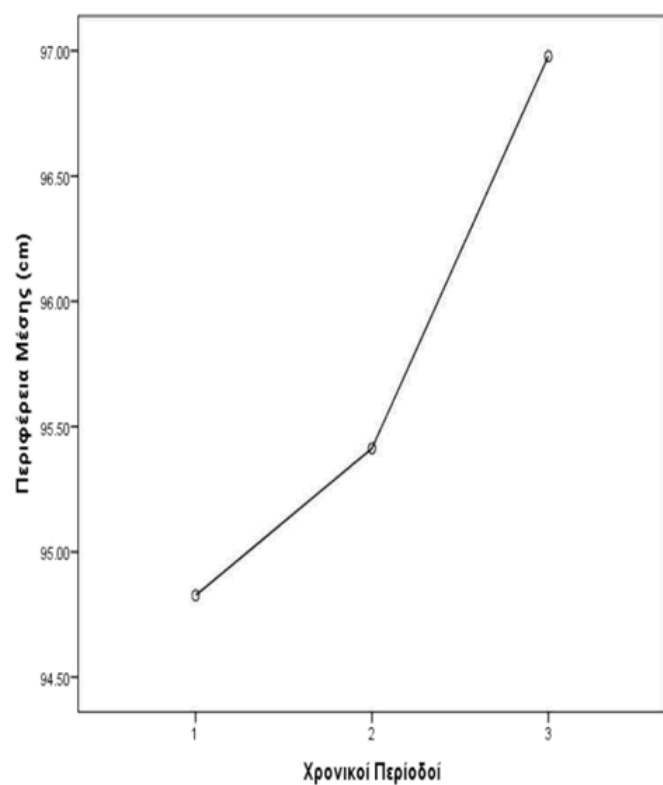
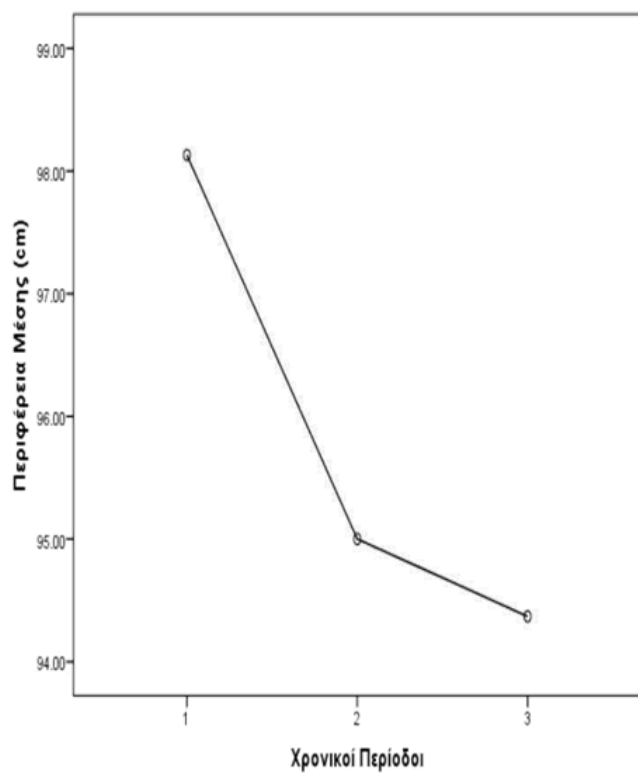
(cm)				
BMI (Kg/m²)	26.997(±5.410)	27.366(±5.752)	27.739(±5.703)	0.038
>18.5	1 (2.9%)	1(2.9%)	0	
18.5-24.9	14(40%)	9 (25.7%)	9 (37.5%)	
25-29.9	8 (22.9%)	9 (25.7%)	8(33.3%)	
≥30	12 (34.3%)	7 (20.0%	7 (29.1%)	
Blood Glucose (mg/dL)				
	94.181(±37.113)	91.909(±18.300)	108.3636(±7.615)	0.243
Total Cholesterol (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
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 ΣΥΖΗΤΗΣΗ:

5.1 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΜΕΛΕΤΗΣ:

Η μελέτη WOMAN έδειξε ότι η διατροφική παρέμβαση με βάση τη Μεσογειακή Διατροφή έχει στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα σε γυναίκες με Καρκίνο Μαστού. Συγκεκριμένα μία διατροφή βασισμένη στο ελαιόλαδο, τα φρούτα και τα λαχανικά που είναι πλούσια σε αντιοξειδωτικά και είναι χαμηλή σε απλά σάκχαρα, κορεσμένα και τρανς λιπαρά οξέα, οδηγεί σε στατιστικά σημαντική μείωση του ΔΜΣ, του συνολικού σωματικού βάρους αλλά κυρίως της λιπώδους μάζας σώματος και του ποσοστού της λιπώδους μάζας σώματος καθώς επίσης και της περιφέρειας μέσης των γυναικών με ΚΜ. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, το αυξημένο σωματικό βάρος και ο ΔΜΣ σχετίζονται με κακή πρόγνωση στους επιζώντες του καρκίνου του μαστού. Ο κίνδυνος της δεύτερης εκδήλωσης της νόσου στον ίδιο μαστό αυξάνεται κατά 14% για κάθε αύξηση του δείκτη μάζας σώματος κατά 5 μονάδες ενώ, ο αυξημένος ΔΜΣ σχετίζεται θετικά και με αυξημένο κίνδυνο επανεμφάνισης ΚΜ στον ετερόπλευρο μαστό.[341]. Ο υψηλότερος ΔΜΣ έχει αναφερθεί ως αιτία του καρκίνου του μαστού μετεμμηνοπαυσιακές 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[355, 356].

Επιπλέον η ομάδα παρέμβασης φάνηκε να βελτιώνει το βιοχημικό της προφίλ και τους δείκτες του μεταβολικού συνδρόμου, με στατιστικά σημαντική μείωση να καταγράφεται για την περιφέρειας μέσης και τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, η αυξημένη γλυκόζη νηστείας αλλά και η κατανάλωση απλών σακχάρων συνδέονται με κακή πρόγνωση του ΚΜ σε επιζήσαντες από ΚΜ καθώς και με συνολική νοσηρότητα και θνησιμότητα από κάθε αιτία[344, 357].

Η γυναίκες της παρέμβασης βελτίωσαν σημαντικά της διατροφική τους πρόσληψη σε διάφορα συστατικά της μεσογειακής διατροφής που σχετίζονται με τον ΚΜ. Η διατροφική πρόσληψη σε βιταμίνη C αυξήθηκε στατιστικά σημαντικά κατά 320mg/day, ενώ παρόμοια τάση αλλά μη στατιστικά σημαντική καταγράφηκε και για εκείνη των βιταμινών Α και Ε. Η αυξημένη κατανάλωση καροτενοειδών σχετίζεται με αυξημένα ποσοστά επιβίωσης, ενώ η αύξηση της διαιτητικής πρόσληψης της βιταμίνης C κατά 100mg/day μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο θνησιμότητας από τον καρκίνο του μαστού κατά 15%[358]. Επιπλέον η αυξημένη κατανάλωση ολικής άλεσης προϊόντων και ελαιολάδου σε συνδυασμό με χαμηλή πρόσληψη

σε κορεσμένα και τρανς λιπαρά οξέα σχετίζονται επίσης με αυξημένα ποσοστά επιβίωσης σε ασθενείς με ΚΜ, καταδεικνύοντας το ρόλο της Μεσογειακής Διατροφής στους επιζήσαντες από ΚΜ[359, 360]. Το συνολικό σκορ της ΜΔ για της ομάδα της παρέμβασης αυξήθηκε κατά 2.69 μονάδες, ξεπερνώντας το κατώφλι του 6 πάνω από το οποίο υπάρχει μεγαλύτερο όφελος από την προσκόλληση στη ΜΔ[292]. 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 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες[361].

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 αύξηση των επιπέδων φυσικής δραστηριότητας συνδέεται βιβλιογραφικά με αυξημένα ποσοστά επιβίωσης ασθενών με ΚΜ και βελτίωση της ποιότητας ζωής[344].

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.

5.2 ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΚΑΙ ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ:

Παρόλο που η Ελλάδα είναι μια μεσογειακή χώρα το δυτικό πρότυπο διατροφής έχει εισχωρήσει έντονα στον τρόπο ζωής του πληθυσμού. Το επίπεδο προσκόλλησης στη Μεσογειακή Διατροφή των γυναικών πριν τη μελέτη ήταν χαμηλό. Η αδυναμία προσκόλλησης στο συγκεκριμένο διατροφικό μοτίβο ήταν και η βασική αιτία αποχώρησης της πλειοψηφίας των γυναικών. Ωστόσο, η συχνή, προσωπική και εξατομικευμένη παρέμβαση αποτέλεσε έναν από τους βασικούς λόγους συμμόρφωσης και παραμονής των γυναικών στη μελέτη, γεγονός που καταδεικνύει τη σπουδαιότητα της διαπροσωπικής και εξατομικευμένης παρέμβασης σε ανάλογες κλινικές δοκιμές. Επιπλέον στη μελέτη WOMAN, καθώς δεν είναι μια διπλά τυφλή κλινική δοκιμή, οι ερευνητές που πραγματοποιούσαν την παρέμβαση συμμετείχαν και στη συλλογή των πληροφοριών της ομάδας ελέγχου. Αυτό μπορεί να οδήγησε σε ακούσια προκατειλημμένη εκτίμηση. Αξίζει να αναφερθεί ότι η προσωπική επικοινωνία με τις συμμετέχουσες διεκόπη μετά το 3μήνο της

παρέμβασης λόγω οικονομικών περιορισμών, όπου η επικοινωνία συνεχίστηκε μόνο με ηλεκτρονική επαφή.

Στα πλεονεκτήματα της παρέμβασης αξίζει πρωτίστως να αναφερθεί η υψηλή αξιοπιστία των ανθρωπομετρικών μετρήσεων, των εργαστηριακών αναλύσεων αλλά και το ικανοποιητικό επίπεδο εξομοίωσης των δύο ομάδων λόγω τυχαιοποίησης. Επιπρόσθετα, η ομοιογένεια του πληθυσμού αναφορικά με το κοινωνικό και οικονομικό επίπεδο των ασθενών αποτελεί ένα ακόμα πλεονέκτημα της μεθόδου. Τέλος, η εμπειρία όλων των επιστημόνων που συμμετείχαν στη διαδικασία είναι ίσως το πιο δυνατό σημείο της μελέτης αυτής. Το στοιχείο αυτό αποτελεί αφορμή να σημειωθεί ότι η διεπιστημονική συνεργασία αποδεικνύεται πάντα αποτελεσματικότερη από την μεμονωμένη επιστημονική παρέμβαση. Στη μελέτη WOMAN συνεργάστηκαν με τη διαιτολόγο, τόσο οι αρμόδιοι ιατροί όσο και εξειδικευμένοι φαρμακοποιοί αλλά και νοσηλευτικό προσωπικό.

5.3 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΓΙΑ ΤΗ ΔΗΜΟΣΙΑ ΥΓΕΙΑ:

Η μελέτη WOMAN είναι μια τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή με στόχο την παρέμβαση στον τρόπο ζωής των γυναικών με Καρκίνο Μαστού με έμφαση στη Μεσογειακή Διατροφή και την αύξηση των επιπέδων φυσικής δραστηριότητας. Η προσκόλληση στη Μεσογειακή Διατροφή που περιλαμβάνει αυξημένη κατανάλωση ελαιολάδου, φρούτων και λαχανικών πλούσιων σε αντιοξειδωτικά, χαμηλή κατανάλωση απλών σακχάρων και άλλων λιπαρών στοιχείων, οδηγεί σε μείωση σωματικού βάρους, σωματικού λίπους, περιφέρειας μέσης και βελτίωση του γλυκαιμικού και διαιτητικού προφίλ των γυναικών. Οι παράγοντες αυτοί αποτελούν παράγοντες κινδύνου για κακή πρόγνωση ΚΜ που περιλαμβάνει αυξημένο κίνδυνο επανεμφάνισης της νόσου και αυξημένο κίνδυνο νοσηρότητας και θνησιμότητας από ΚΜ και από κάθε αιτία. Σε μια χώρα όπως η Ελλάδα, όπου γεννήθηκε το πρότυπο της Μεσογειακής Διατροφής, το διατροφικό αυτό πρότυπο θα πρέπει να υποστηρίζεται κατά τις διατροφικές παρεμβάσεις σε διάφορες παθολογικές περιπτώσεις.

Η μελέτη αυτή υπογραμμίζει το ρόλο της παρέμβασης στη διατροφή και τη σωματική δραστηριότητα των ασθενών σε συνδυασμό με την ιατρική παρακολούθηση. Η μελέτη καταδεικνύει επίσης τη σημασία της εξατομικευμένης παρακολούθησης των ασθενών καθώς και της διεπιστημονικής συνεργασίας όλων των ειδικοτήτων για την αύξηση της συνολικής επιβίωσης των ασθενών.

Συμπερασματικά, απαιτούνται επιπλέον μελέτες για το ρόλο της διατροφής και συγκεκριμένων διατροφικών προτύπων σε ασθενείς με Καρκίνο Μαστού. Στο μέλλον, θα

πρέπει η ιατρική παρακολούθηση των ασθενών με ΚΜ να συνοδεύεται από διατροφική παρέμβαση και παρέμβαση στον τρόπο ζωής και αυτό απαιτεί συνεργασία των αρμόδιων ιατρών με εξειδικευμένους διαιτολόγους, νοσηλευτικό προσωπικό καθώς επίσης και ψυχολόγους για να επιτευχθεί μια αποτελεσματικότερη προσέγγιση των ασθενών αυτών, καθώς η επιστημονική πρόοδος έχει δείξει ότι έχουν αυξημένα ποσοστά επιβίωσης και μπορούν να θεραπευτούν ολοκληρωτικά από τη νόσο.

6 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ:

1. Stephen, M., *Παθολογική Φυσιολογία*. (Εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα, 2006): p. 138-139, 144-146, 150-152.
2. Pandya, S.a.R.G.M., *Moore, Breast development and anatomy*. (Obstet Gynecol, 2011. 54(1)): p. p. 91-5.
3. University, J.H., *BREAST CANCER & BREAST PATHOLOGY*. 2012 [cited 2016 04/11/2016].
4. Ronco, A.L., *Nutritional Epidemiology of Breast Cancer*. 2012(London: Springer).
5. Schottenfeld, D., J.F. Fraumeni, and Oxford University Press., *Cancer epidemiology and prevention*. 2006, Oxford University Press: New York ; Oxford. p. 1 online resource (xviii, 1392 p.).
6. Iwasaki M, T.S., *Risk factors for breast cancer: epidemiological evidence from Japanese studies*. (Cancer Sci. 2011 Sep;102(9)): p. 1607-14.
7. A, L., *Epidemiology and prevention of breast cancer*. 2008(Archives of Hellenic Medicine, 25(6)): p. 742- 748.
8. Jotwani, A.C. and J.R. Gralow, *Early detection of breast cancer: new biomarker tests on the horizon?* Mol Diagn Ther, 2009. **13**(6): p. 349-57.
9. I, X., *Ο Μαστός.Στοιχεία ανατομικής του Ανθρώπου*. . 2000(GM Designs): p. 267-276.
10. AF, M.K.D., *Breasts*. . 1999(In: Moore KL. Dalley AF (eds). Clinically Oriented Anatomy. Fourth Edition. Philadelphia, Baltimore, New York, London,Buenos Aires, Hong Kong, Sydney, Tokyo: Lippincott Williams & Wilkins
) : p. 72-77.
11. 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.
12. Bland K, C.E., *The Breast-Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases*. 2009(4th ed., Philadelphia: PA: Saunders).
13. LS, N., *Breast disease in adolescents and young women*. 1999(Pediatr Clin North Am; 46): p. 607-629.
14. JO., D., *Breast development in puberty*. . 1986(Ann N Y Acad Sci; 464): p. 58-65.
15. Rosenfield RI, F.R., Bock D., *Relationship of somatomedin-C concentrations to pubertal changes*. . 1983(J Pediatr 103): p. 723-728.
16. PC, S., *Endocrinology in preadolescents and adolescents*. 1978(Ann J Dis Child; 132): p. 704-712.
17. Herman-Giddens ME, S.E., Wasserman RC, Bourdony CJ, Bhapkar MV, Koch GG, Hasemeier CM, *Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the pediatric research in office settings network*. . 1997(Pediatrics; 99): p. 505-512.
18. Shapiro SS, K.J., *Pediatric and Adolescent Gynecology*. 2000(Koehler-Carpenter and Rock (eds).): p. 51-68.
19. Marshall WA, T.J., *Variations in pattern of pubertal changes in girls*. . 1969(Arch Dis Child;44): p. 291-303.
20. Herman-Giddens ME, S.E., Wasserman RC, Bourdony CJ, Bhapkar MV, Koch GG, HasemeierCM, *Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the pediatric research in office settings network*. . 1997(Pediatrics; 99): p. 505-512.
21. Ivan, D., *Παθοφυσιολογία* 2009(Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνου Α.Ε).
22. Stephen, M., *Παθολογική Φυσιολογία*. (Μουτσόπουλος Χαράλαμπος,2006, Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας).
23. Ivan, D., *Παθοφυσιολογία*. (Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνου Α.Ε, 2009).
24. 1996;274, E.S., *Cell cycle check points :Preventing an identity crisis*. (Science 1996;274): p. 1664-72

25. Αντώνιος, Ζ., *Κλινική Διαιτολογία και Διατροφή με στοιχεία παθολογίας*. 2007(Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ Πασχαλίδης).
26. Chambers, A.F., et al., *Steps in tumor metastasis: new concepts from intravital videomicroscopy*. Cancer Metastasis Rev, 1995. **14**(4): p. 279-301.
27. Boron, W.F., *Medical Physiology*. **3**(New Haven: Elsevier,2006).
28. Leibel SA, P.T., *Textbook of radiation oncology*. (2nd edition, Saunders 2004): p. 1299-1333.
29. 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.
30. Tavassoli, F.A., et al., *Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs*. World Health Organization classification of tumours. 2003, Lyon: IARC. 432 p.
31. 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.
32. Perez CA, B.L., *Principlea and practice of radiation oncology*. **3rd edition, Lippincott-Raven 1998**.
33. Bloom HJ, R.W., *Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years*. Br J Cancer, 1957(11): p. 359-377.
34. Cancer, U.I.C.I., *TNM classification of malignant tumours*. 6 ed. 2002, New York: Wiley-Liss. 6 ed. 2002, New York: Wiley-Liss.
35. Voduc, K.D., et al., *Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse*. J Clin Oncol, 2010. **28**(10): p. 1684-91.
36. Perou CM, S.T., Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, et al, *Molecular portraits of human breast tumours*. . Nature 406, 2000: p. 747-752.
37. Gusterson BA, G.R., Goldhirsch A, Price KN, Save-Soderborgh J, et al *Prognostic importance of c-erbB-2 expression in breast cancer*. International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. J Clin Oncol, 1992. **10**: p. 1049-1056.
38. Romond, E.H., et al., *Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer*. N Engl J Med, 2005. **353**(16): p. 1673-84.
39. Stingl, J. and C. Caldas, *Molecular heterogeneity of breast carcinomas and the cancer stem cell hypothesis*. Nat Rev Cancer, 2007. **7**(10): p. 791-9.
40. Polyak, K., *Breast cancer: origins and evolution*. J Clin Invest, 2007. **117**(11): p. 3155-63.
41. Anderson, D.E., *Genetic study of breast cancer: identification of a high risk group*. Cancer, 1974. **34**(4): p. 1090-7.
42. Anderson, D.E., *Breast cancer in famillies*. Cancer, 1977. **40**((4 Suppl)): p. 1855-60.
43. Boring, C.C., T.S. Squires, and T. Tong, *Cancer statistics, 1992*. CA Cancer J Clin, 1992. **42**(1): p. 19-38.
44. Schlehe, B. and R. Schmutzler, *[Hereditary breast cancer]*. Chirurg, 2008. **79**(11): p. 1047-54.
45. Kinzler K, V.B., *Clinical implications of basic research: cancer therapy meets p53*. N Engl J Med, 1994. **331**: p. 49-53.
46. Frebourg, T., et al., *Germ-line p53 mutations in 15 families with Li-Fraumeni syndrome*. Am J Hum Genet, 1995. **56**(3): p. 608-15.
47. Bennett, I.C., M. Gattas, and B.T. Teh, *The genetic basis of breast cancer and its clinical implications*. Aust N Z J Surg, 1999. **69**(2): p. 95-105.
48. Chen, Y., et al., *Circulating IL-6 as a predictor of radiation pneumonitis*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001. **49**(3): p. 641-8.
49. Weber, W.R.a.L.B., *Breast and Ovarian cancer*. The new England Journal of Medicine, 2003. **348**(23): p. 2339-47.
50. Krainer, M., S. Silva-Arrieta, M.G. Fitzgerald, A. Shimada, C. Ishioka and R.Kanamaru *Differential contributions of BRCA1 and BRCA2 to early oncet breast cancer*. NENgl J Med 1997. **336**: p. 1416-21

51. Sellers, T.A., *Genetic Factors in the Pathogenesis of Breast Cancer: Their Role and Relative Importance*. The Journal of Nutrition, 1997. **127**(5): p. 929-932.
52. Greene, M., *Genetics of breast cancer*. Mayo Clin Proc, 1997. **72**(1): p. 54-65.
53. Kelsey, J.L. and P.L. Horn-Ross, *Breast cancer: magnitude of the problem and descriptive epidemiology*. Epidemiol Rev, 1993. **15**(1): p. 7-16.
54. Lynch, H.T., et al., *Hereditary breast cancer and family cancer syndromes*. World J Surg, 1994. **18**(1): p. 21-31.
55. Wang, M. and Z.Y. Fang, *[Clinical characteristics of bilateral primary breast cancer: a report of 100 cases]*. Ai Zheng, 2005. **24**(9): p. 1115-7.
56. 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.
57. Davis D, A.D., Bailey L, et al, *Rethinking breast cancer risk and environment: the case for the precautionary principle* Environ Health Perspect 1999. **106**: p. 523-29.
58. AmericanInstituteForCancerResearch, *Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Breast Cancer*, in *Breast Cancer 2010 Report*. 2010, A.I.f.C. Research, Editor. 2010: London.
59. 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.
60. Park, S.K., et al., *Intrauterine environments and breast cancer risk: meta-analysis and systematic review*. Breast Cancer Res, 2008. **10**(1): p. R8.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. Maccio, A., *Adipose tissue as target organ in the treatment of hormone- dependent breast cancer: new therapeutic perspective*. Obes Rev, 2009. **10**(6): p. 660-70.
67. Dirat, B., et al., *Unraveling the obesity and breast cancer links: a role for cancer-associated adipocytes?* Endocr Dev, 2010. **19**: p. 45-52.
68. Parkin, D.M., L. Boyd, and L.C. Walker, *16. The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010*. Br J Cancer, 2011. **105 Suppl 2**: p. S77-81.
69. Cleary MP, G.M., *Minireview: Obesity and breast cancer: the estrogen connection*, in *Endocrinology*. 2009. p. 2537-42.
70. Lautenbach, A., et al., *Obesity and the associated mediators leptin, estrogen and IGF-I enhance the cell proliferation and early tumorigenesis of breast cancer cells*. Nutr Cancer, 2009. **61**(4): p. 484-91.
71. Pollack, M., *Insulin and insulin-like growth signaling in neoplasia*. Nat Rev Cancer, 2008. **8**(12): p. 915-28.
72. Sung, M.e.a., *Obesity-induced metabolic stresses in breast and colon cancer*. Ann N Y Acad Sc, 2011. **1229**: p. 61-8.
73. Lorincz, A., *Molecular links between obesity and breast cancer*. Endocr Rel Cancer, 2006. **13**(2): p. 279-92.
74. 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.

75. 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.
76. Xue, F., et al., *Cigarette smoking and the incidence of breast cancer*. Arch Intern Med, 2011. **171**(2): p. 125-33.
77. 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.
78. 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.
79. 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.
80. 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.
81. Longnecker, M.P., *Alcoholic beverage consumption in relation to risk of breast cancer: meta-analysis and review*. Cancer Causes Control, 1994. **5**(1): p. 73-82.
82. Smith-Warner, S.A., et al., *Alcohol and breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies*. JAMA, 1998. **279**(7): p. 535-40.
83. MacMahon, B., et al., *Age at menarche, probability of ovulation and breast cancer risk*. Int J Cancer, 1982. **29**(1): p. 13-6.
84. Adami, H.O., L.B. Signorello, and D. Trichopoulos, *Towards an understanding of breast cancer etiology*. Semin Cancer Biol, 1998. **8**(4): p. 255-62.
85. Nkondjock, A. and P. Ghadirian, [*Risk factors and risk reduction of breast cancer*]. Med Sci (Paris), 2005. **21**(2): p. 175-80.
86. Kelsey, J.L., M.D. Gammon, and E.M. John, *Reproductive factors and breast cancer*. Epidemiol Rev, 1993. **15**(1): p. 36-47.
87. Kelsey, J.L., *Breast cancer epidemiology: summary and future directions*. Epidemiol Rev, 1993. **15**(1): p. 256-63.
88. 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.
89. Trichopoulos D, L.L., Petridou E, Adami HO, *Epidemiology of cancer*. . In Cancer: Principles and practice of oncology. 5th edition Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997: p. 231-257.
90. Poola I, A.J., Marshalleck JJ et al, *Molecular risk assessment for breast cancer development in patients with ductal hyperplasia*. . Clin Cancer Res, 2008. **15**: p. 1274-80.
91. Hoskins K, S.J., Calzone K, et al, *Assessment and counselling for women with a family history of breast cancer. A guide for clinicians*. . JAMA, 1995. **273**: p. 577-585.
92. *Collaborative group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and Hormonal replacement therapy*. Lancet, 1997. **350**: p. 1047-1059.
93. Rosenberg L, Z.Y., Coogan PF, et al, *A case control study of oral contraceptive use and incidence of breast cancer*. Am J Epidemiol, 2009. **169**: p. 473-479.
94. Newcomb, P.A., et al., *Lactation and a reduced risk of premenopausal breast cancer*. N Engl J Med, 1994. **330**(2): p. 81-7.
95. McTiernan, A., *Physical activity, exercise, and cancer: prevention to treatment--symposium overview*. Med Sci Sports Exerc, 2003. **35**(11): p. 1821-2.
96. McTiernan, A., *Intervention studies in exercise and cancer prevention*. Med Sci Sports Exerc, 2003. **35**(11): p. 1841-5.
97. Verloop, J., et al., *Physical activity and breast cancer risk in women aged 20-54 years*. J Natl Cancer Inst, 2000. **92**(2): p. 128-35.
98. Irwin, M.L., et al., *Effect of exercise on total and intra-abdominal body fat in postmenopausal women: a randomized controlled trial*. JAMA, 2003. **289**(3): p. 323-30.

99. McTiernan, A., et al., *Recreational physical activity and the risk of breast cancer in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Cohort Study*. JAMA, 2003. **290**(10): p. 1331-6.
100. Irwin, M.L., et al., *Physical activity levels before and after a diagnosis of breast carcinoma: the Health, Eating, Activity, and Lifestyle (HEAL) study*. Cancer, 2003. **97**(7): p. 1746-57.
101. Rockhill, B., et al., *Physical activity and breast cancer risk in a cohort of young women*. J Natl Cancer Inst, 1998. **90**(15): p. 1155-60.
102. Rockhill, B., et al., *A prospective study of recreational physical activity and breast cancer risk*. Arch Intern Med, 1999. **159**(19): p. 2290-6.
103. McPhee, S., *Pathophysiology of Disease*. 2009, Appleton & Lange.: San Francisco.
104. Pasqualini, J.R., *Breast Cancer: Prognosis, Treatment 2ed.*, in *Informa Healthcare USA and Prevention*. 2008: New York.
105. CDC. *Breast Cancer*. . **2014 23 April 2016**.
106. UK, C.R., *Breast cancer risk factors*. 2016(24 April 2016).
107. Jemal, A., et al., *Global cancer statistics*. CA Cancer J Clin, 2011. **61**(2): p. 69-90.
108. Ferlay, J., et al., *Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008*. Int J Cancer, 2010. **127**(12): p. 2893-917.
109. Tirona, M.T., R. Sehgal, and O. Ballester, *Prevention of breast cancer (part I): epidemiology, risk factors, and risk assessment tools*. Cancer Invest, 2010. **28**(7): p. 743-50.
110. Iwasaki, M. and S. Tsugane, *Risk factors for breast cancer: epidemiological evidence from Japanese studies*. Cancer Sci, 2011. **102**(9): p. 1607-14.
111. Whelan, G., *Epidemiology of inflammatory bowel disease*. Med Clin North Am, 1990. **74**(1): p. 1-12.
112. 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.
113. Cancer., I.A.f.R.o. *GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012*. 2012.
114. Cancer., I.A.f.R.o. <http://qco.iarc.fr/today/fact-sheets-populations>.
115. Organization., W.H. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets>.
116. Autier, P., *Disparities in breast cancer mortality trends between 30 European countries: retrospective trend analysis of WHO mortality database*. BMJ, 2010. **341**(3620).
117. 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.
118. Organization, W.H. <http://www.who.int/cancer/country-profiles/en/>. 2015.
119. Andreeva, V.A., J.B. Unger, and M.A. Pentz, *Breast cancer among immigrants: a systematic review and new research directions*. J Immigr Minor Health, 2007. **9**(4): p. 307-22.
120. Key, J.e.a., *Meta- analysis of studies of alcohol consumption and breast cancer with consideration of the methodological issues*. Cancer Causes Control, 2006. **17**(6): p. 759-70.
121. Shimizu, H., et al., *Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County*. Br J Cancer, 1991. **63**(6): p. 963-6.
122. Faskunger, J., et al., *Risk of obesity in immigrants compared with Swedes in two deprived neighbourhoods*. BMC Public Health, 2009. **9**: p. 304.
123. Linos, E., et al., *Adolescent diet in relation to breast cancer risk among premenopausal women*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2010. **19**(3): p. 689-96.
124. Thiebaut, A.C., et al., *Dietary intakes of omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of breast cancer*. Int J Cancer, 2009. **124**(4): p. 924-31.
125. 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.
126. Wu, M., et al., *Omega-3 polyunsaturated fatty acids attenuate breast cancer growth through activation of a neutral sphingomyelinase-mediated pathway*. Int J Cancer, 2005. **117**(3): p. 340-8.

127. Stoll, B.A., *Breast cancer and the western diet: role of fatty acids and antioxidant vitamins*. Eur J Cancer, 1998. **34**(12): p. 1852-6.
128. Bougnoux, P., *n-3 polyunsaturated fatty acids and cancer*. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 1999. **2**(2): p. 121-6.
129. Cognault, S., et al., *Effect of an alpha-linolenic acid-rich diet on rat mammary tumor growth depends on the dietary oxidative status*. Nutr Cancer, 2000. **36**(1): p. 33-41.
130. Gago-Dominguez, M., X. Jiang, and J.E. Castela, *Lipid peroxidation, oxidative stress genes and dietary factors in breast cancer protection: a hypothesis*. Breast Cancer Res, 2007. **9**(1): p. 201.
131. Gonzalez, M.J., et al., *Dietary fish oil inhibits human breast carcinoma growth: a function of increased lipid peroxidation*. Lipids, 1993. **28**(9): p. 827-32.
132. Wirfalt, E., et al., *Fat from different foods show diverging relations with breast cancer risk in postmenopausal women*. Nutr Cancer, 2005. **53**(2): p. 135-43.
133. Wirfalt, E., et al., *Food sources of fat and sex hormone receptor status of invasive breast tumors in women of the Malmo Diet and Cancer cohort*. Nutr Cancer, 2011. **63**(5): p. 722-33.
134. Larsson, S.C., et al., *Dietary long-chain n-3 fatty acids for the prevention of cancer: a review of potential mechanisms*. Am J Clin Nutr, 2004. **79**(6): p. 935-45.
135. Huijbregts, P., et al., *Dietary pattern and 20 year mortality in elderly men in Finland, Italy, and The Netherlands: longitudinal cohort study*. BMJ, 1997. **315**(7099): p. 13-7.
136. Bartsch, H., J. Nair, and R.W. Owen, *Dietary polyunsaturated fatty acids and cancers of the breast and colorectum: emerging evidence for their role as risk modifiers*. Carcinogenesis, 1999. **20**(12): p. 2209-18.
137. Dong, J.Y., et al., *Dairy consumption and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies*. Breast Cancer Res Treat, 2011. **127**(1): p. 23-31.
138. Shin, M.H., et al., *Intake of dairy products, calcium, and vitamin d and risk of breast cancer*. J Natl Cancer Inst, 2002. **94**(17): p. 1301-11.
139. Xie, S.P., S.Y. James, and K.W. Colston, *Vitamin D derivatives inhibit the mitogenic effects of IGF-I on MCF-7 human breast cancer cells*. J Endocrinol, 1997. **154**(3): p. 495-504.
140. Xie, S.P., G. Pirianov, and K.W. Colston, *Vitamin D analogues suppress IGF-I signalling and promote apoptosis in breast cancer cells*. Eur J Cancer, 1999. **35**(12): p. 1717-23.
141. Hirose, K., et al., *Dietary factors protective against breast cancer in Japanese premenopausal and postmenopausal women*. Int J Cancer, 2003. **107**(2): p. 276-82.
142. Wakai, K., et al., *Dietary intakes of fat and fatty acids and risk of breast cancer: a prospective study in Japan*. Cancer Sci, 2005. **96**(9): p. 590-9.
143. Kim, J., *Fatty fish and fish omega- 3 fatty acids intake decrease the breast cancer risk: a case-control study*. BMC Cancer, 2009. **9**: p. 216.
144. Sala-Villa, A., *Update on the relationship of fish intake with prostate, breast and colorectal cancers*. Crit Rev Food Sci Nutr, 2011. **51**(9): p. 855-71.
145. Engeset, D., et al., *Fish consumption and breast cancer risk. The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)*. Int J Cancer, 2006. **119**(1): p. 175-82.
146. Hanf, V., Gonder, U, *Nutrition and primary prevention of breast cancer: foods, nutrients and breast cancer*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2005. **123**(2): p. 139-49.
147. Psaltopoulou, T., et al., *Olive oil intake is inversely related to cancer prevalence: a systematic review and a meta-analysis of 13,800 patients and 23,340 controls in 19 observational studies*. Lipids Health Dis, 2011. **10**: p. 127.
148. Trichopoulou, A. and V. Dilis, *Olive oil and longevity*. Mol Nutr Food Res, 2007. **51**(10): p. 1275-8.
149. Trichopoulou, A., et al., *Consumption of olive oil and specific food groups in relation to breast cancer risk in Greece*. J Natl Cancer Inst, 1995. **87**(2): p. 110-6.
150. Katsouyanni, K., et al., *The association of fat and other macronutrients with breast cancer: a case-control study from Greece*. Br J Cancer, 1994. **70**(3): p. 537-41.

151. Pelucchi, C., et al., *Olive oil and cancer risk: an update of epidemiological findings through 2010*. Curr Pharm Des, 2011. **17**(8): p. 805-12.
152. Buckland, G., et al., *Olive oil intake and breast cancer risk in the Mediterranean countries of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study*. Int J Cancer, 2012. **131**(10): p. 2465-9.
153. Lopez-Miranda, J., et al., *Olive oil and health: summary of the II international conference on olive oil and health consensus report, Jaen and Cordoba (Spain) 2008*. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2010. **20**(4): p. 284-94.
154. Sirianni, R., et al., *Oleuropein and hydroxytyrosol inhibit MCF-7 breast cancer cell proliferation interfering with ERK1/2 activation*. Mol Nutr Food Res, 2010. **54**(6): p. 833-40.
155. Escrich, E., et al., *Modulatory effects and molecular mechanisms of olive oil and other dietary lipids in breast cancer*. Curr Pharm Des, 2011. **17**(8): p. 813-30.
156. Jenkins, D.J., et al., *Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange*. Am J Clin Nutr, 1981. **34**(3): p. 362-6.
157. Salmeron, J., et al., *Dietary fiber, glycemic load, and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women*. JAMA, 1997. **277**(6): p. 472-7.
158. Dong, J.Y. and L.Q. Qin, *Dietary glycemic index, glycemic load, and risk of breast cancer: meta-analysis of prospective cohort studies*. Breast Cancer Res Treat, 2011. **126**(2): p. 287-94.
159. Dong, J.Y., et al., *Dietary fiber intake and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies*. Am J Clin Nutr, 2011. **94**(3): p. 900-5.
160. Sieri, S., et al., *High glycemic diet and breast cancer occurrence in the Italian EPIC cohort*. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2013. **23**(7): p. 628-34.
161. Larsson, S.C., L. Bergkvist, and A. Wolk, *Glycemic load, glycemic index and breast cancer risk in a prospective cohort of Swedish women*. Int J Cancer, 2009. **125**(1): p. 153-7.
162. Shikany, J.M., et al., *Dietary glycemic load, glycemic index, and carbohydrate and risk of breast cancer in the Women's Health Initiative*. Nutr Cancer, 2011. **63**(6): p. 899-907.
163. Gnagnarella, P., et al., *Glycemic index, glycemic load, and cancer risk: a meta-analysis*. Am J Clin Nutr, 2008. **87**(6): p. 1793-801.
164. Augustin, L.S., et al., *Dietary glycemic index and glycemic load, and breast cancer risk: a case-control study*. Ann Oncol, 2001. **12**(11): p. 1533-8.
165. Larsson, S.C., C.S. Mantzoros, and A. Wolk, *Diabetes mellitus and risk of breast cancer: a meta-analysis*. Int J Cancer, 2007. **121**(4): p. 856-62.
166. Kaaks, R. and A. Lukanova, *Energy balance and cancer: the role of insulin and insulin-like growth factor-I*. Proc Nutr Soc, 2001. **60**(1): p. 91-106.
167. Kabat, G.C., et al., *Repeated measures of serum glucose and insulin in relation to postmenopausal breast cancer*. Int J Cancer, 2009. **125**(11): p. 2704-10.
168. Gunter, M.J., et al., *Insulin, insulin-like growth factor-I, and risk of breast cancer in postmenopausal women*. J Natl Cancer Inst, 2009. **101**(1): p. 48-60.
169. Suzuki, R., et al., *Dietary fiber intake and risk of postmenopausal breast cancer defined by estrogen and progesterone receptor status--a prospective cohort study among Swedish women*. Int J Cancer, 2008. **122**(2): p. 403-12.
170. 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.
171. Holmes, M.D., et al., *Dietary carbohydrates, fiber, and breast cancer risk*. Am J Epidemiol, 2004. **159**(8): p. 732-9.
172. Aune, D., et al., *Dietary fiber and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis of prospective studies*. Ann Oncol, 2012. **23**(6): p. 1394-402.
173. Khan, Q.J., B.F. Kimler, and C.J. Fabian, *The relationship between vitamin D and breast cancer incidence and natural history*. Curr Oncol Rep, 2010. **12**(2): p. 136-42.

174. Cui, Y. and T.E. Rohan, *Vitamin D, calcium, and breast cancer risk: a review*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2006. **15**(8): p. 1427-37.
175. Mathiasen, I.S., et al., *Calcium and calpain as key mediators of apoptosis-like death induced by vitamin D compounds in breast cancer cells*. J Biol Chem, 2002. **277**(34): p. 30738-45.
176. Knight, J.A., et al., *Vitamin D and reduced risk of breast cancer: a population-based case-control study*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2007. **16**(3): p. 422-9.
177. Anderson, L.N., et al., *Vitamin D and calcium intakes and breast cancer risk in pre- and postmenopausal women*. Am J Clin Nutr, 2010. **91**(6): p. 1699-707.
178. Mantell, D.J., et al., *1 alpha,25-dihydroxyvitamin D(3) inhibits angiogenesis in vitro and in vivo*. Circ Res, 2000. **87**(3): p. 214-20.
179. Welsh, J., *Targets of vitamin D receptor signaling in the mammary gland*. J Bone Miner Res, 2007. **22 Suppl 2**: p. V86-90.
180. Welsh, J., *Vitamin D and breast cancer: insights from animal models*. Am J Clin Nutr, 2004. **80**(6 Suppl): p. 1721S-4S.
181. LinusPauling, I., *Micronutrient Information Center*, in available from <http://lpi.oregonstate.edu/mic/vitamins>. 2016.
182. Combs, J., *The Vitamins*. 4 ed. . Elsevier Science, 2012.
183. Erdman, J., *International Life Sciences Institute. Present knowledge in nutrition*. 10th ed. . Ames, Iowa: International Life Sciences Institut, 2012.
184. 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.
185. Bruno, R.S., et al., *Faster plasma vitamin E disappearance in smokers is normalized by vitamin C supplementation*. Free Radic Biol Med, 2006. **40**(4): p. 689-97.
186. 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.
187. Roswall, N., et al., *Micronutrient intake and risk of urothelial carcinoma in a prospective Danish cohort*. Eur Urol, 2009. **56**(5): p. 764-70.
188. Heinen, M.M., et al., *Intake of vegetables, fruits, carotenoids and vitamins C and E and pancreatic cancer risk in The Netherlands Cohort Study*. Int J Cancer, 2012. **130**(1): p. 147-58.
189. Bertoia, M., et al., *No association between fruit, vegetables, antioxidant nutrients and risk of renal cell carcinoma*. Int J Cancer, 2010. **126**(6): p. 1504-12.
190. Goodman, M., et al., *Clinical trials of antioxidants as cancer prevention agents: past, present, and future*. Free Radic Biol Med, 2011. **51**(5): p. 1068-84.
191. Zhang, S., et al., *Dietary carotenoids and vitamins A, C, and E and risk of breast cancer*. J Natl Cancer Inst, 1999. **91**(6): p. 547-56.
192. Roswall, N., et al., *Micronutrient intake and breast cancer characteristics among postmenopausal women*. Eur J Cancer Prev, 2010. **19**(5): p. 360-5.
193. Nagel, G., et al., *Dietary beta-carotene, vitamin C and E intake and breast cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)*. Breast Cancer Res Treat, 2010. **119**(3): p. 753-65.
194. Hutchinson, J., et al., *Vitamin C intake from diary recordings and risk of breast cancer in the UK Dietary Cohort Consortium*. Eur J Clin Nutr, 2012. **66**(5): p. 561-8.
195. Groff, J., *Advanced Nutrition and Human Metabolism*. 2nd ed. . St. Paul: West Publishing, 1995.
196. Tan, L., M.H. Green, and A.C. Ross, *Vitamin A kinetics in neonatal rats vs. adult rats: comparisons from model-based compartmental analysis*. J Nutr, 2015. **145**(3): p. 403-10.
197. Tan, L., et al., *Compartmental modeling of whole-body vitamin A kinetics in unsupplemented and vitamin A-retinoic acid-supplemented neonatal rats*. J Lipid Res, 2014. **55**(8): p. 1738-49.
198. Ross, A., *Vitamin A*, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*. . 11th ed: Lippincott Williams & Wilkins, 2014: p. 260-277.

199. Tanumihardjo, S.A., *Vitamin A: biomarkers of nutrition for development*. Am J Clin Nutr, 2011. **94**(2): p. 658S-65S.
200. Weber, D. and T. Grune, *The contribution of beta-carotene to vitamin A supply of humans*. Mol Nutr Food Res, 2012. **56**(2): p. 251-8.
201. Trumbo, P., et al., *Dietary reference intakes: vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc*. J Am Diet Assoc, 2001. **101**(3): p. 294-301.
202. Penniston, K.L. and S.A. Tanumihardjo, *The acute and chronic toxic effects of vitamin A*. Am J Clin Nutr, 2006. **83**(2): p. 191-201.
203. Hendler, S., *PDR for Nutritional Supplements. 2nd edition*. ed: Thomson Reuters; 2008, 2008.
204. Lefebvre, P., *Transcriptional activities of retinoic acid receptors*. Vitam Horm, 2005. **70**: p. 199-264.
205. Ballew, C., *High serum retinyl esters are not associated with reduced bone mineral density in the Third National Health And Nutrition Examination Survey, 1988-1994*. J Bone Miner Res, 2001. **16**(12): p. 2306-2312.
206. Traber, M., *Vitamin E. Present Knowledge in Nutrition. 10th ed*. Washington, D.C.: Wiley-Blackwell, 2012: p. 214-229.
207. Trpkovic, A., *Oxidized low-density lipoprotein as a biomarker of cardiovascular diseases*. . Crit Rev Clin Lab Sci., 2014: p. 1-14.
208. Marko, M., *Age-associated decline in effective immune synapse formation of CD4(+) T cells is reversed by vitamin E supplementation*. J Immunol, 2007. **178**(3): p. 1443-1449.
209. Molano, A. and S.N. Meydani, *Vitamin E, signalosomes and gene expression in T cells*. Mol Aspects Med, 2012. **33**(1): p. 55-62.
210. Slatore, C., *Long-term use of supplemental multivitamins, vitamin C, vitamin E, and folate does not reduce the risk of cancer*. Am J Respir Crit Care Med, 2008. **177**(5): p. 524-30.
211. Lee, I.M., et al., *Vitamin E in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: the Women's Health Study: a randomized controlled trial*. JAMA, 2005. **294**(1): p. 56-65.
212. 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.
213. Howe, G.R., *Re: "Nutritional epidemiology of postmenopausal breast cancer in western New York"*. Am J Epidemiol, 1993. **137**(2): p. 249-52.
214. 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.
215. Wada, S., *Cancer preventive effects of vitamin E*. Curr Pharm Biotechnol, 2012. **13**(1): p. 156-64.
216. Ju, J., et al., *Cancer-preventive activities of tocopherols and tocotrienols*. Carcinogenesis, 2010. **31**(4): p. 533-42.
217. Larsson, S.C., E. Giovannucci, and A. Wolk, *Folate and risk of breast cancer: a meta-analysis*. J Natl Cancer Inst, 2007. **99**(1): p. 64-76.
218. Lajous, M., et al., *Folate, vitamin B12 and postmenopausal breast cancer in a prospective study of French women*. Cancer Causes Control, 2006. **17**(9): p. 1209-13.
219. Baglietto, L., et al., *Does dietary folate intake modify effect of alcohol consumption on breast cancer risk? Prospective cohort study*. BMJ, 2005. **331**(7520): p. 807.
220. Stolzenberg-Solomon, R.Z., et al., *Folate intake, alcohol use, and postmenopausal breast cancer risk in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial*. Am J Clin Nutr, 2006. **83**(4): p. 895-904.
221. Allemani, C., et al., *Do pre-diagnostic drinking habits influence breast cancer survival?* Tumori, 2011. **97**(2): p. 142-8.
222. Ginsburg, E.S., et al., *The effect of acute ethanol ingestion on estrogen levels in postmenopausal women using transdermal estradiol*. J Soc Gynecol Investig, 1995. **2**(1): p. 26-9.

223. Stephanie, A.e.a., *Alcohol and Breast Cancer in Women:A Pooled Analysis of Cohort Studies*. JAMA, 1998.
224. Feigelson, H.S., et al., *Alcohol, folate, methionine, and risk of incident breast cancer in the American Cancer Society Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2003. **12**(2): p. 161-4.
225. Benassayag, C., M. Perrot-Applanat, and F. Ferre, *Phytoestrogens as modulators of steroid action in target cells*. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2002. **777**(1-2): p. 233-48.
226. Barnes, S., *The biochemistry, chemistry and physiology of the isoflavones in soybeans and their food products*. Lymphat Res Biol, 2010. **8**(1): p. 89-98.
227. Zaineddin, A., *The association between dietary lignans, phytoestrogen-rich foods and fiber intake and postmenopausal breast cancer risk: a german case-control study*. Nutr Cancer, 2012. **64**(5): p. 652-65.
228. Dong, J.Y. and L.Q. Qin, *Soy isoflavones consumption and risk of breast cancer incidence or recurrence: a meta-analysis of prospective studies*. Breast Cancer Res Treat, 2011. **125**(2): p. 315-23.
229. Lee, S.A., et al., *Adolescent and adult soy food intake and breast cancer risk: results from the Shanghai Women's Health Study*. Am J Clin Nutr, 2009. **89**(6): p. 1920-6.
230. Morch, L.S., et al., *Alcohol drinking, consumption patterns and breast cancer among Danish nurses: a cohort study*. Eur J Public Health, 2007. **17**(6): p. 624-9.
231. Cogliano, V.J., et al., *Preventable exposures associated with human cancers*. J Natl Cancer Inst, 2011. **103**(24): p. 1827-39.
232. Key, J., et al., *Meta-analysis of studies of alcohol and breast cancer with consideration of the methodological issues*. Cancer Causes Control, 2006. **17**(6): p. 759-70.
233. Bessaoud, F. and J.P. Daures, *Patterns of alcohol (especially wine) consumption and breast cancer risk: a case-control study among a population in Southern France*. Ann Epidemiol, 2008. **18**(6): p. 467-75.
234. Chen, W.Y., et al., *Moderate alcohol consumption during adult life, drinking patterns, and breast cancer risk*. JAMA, 2011. **306**(17): p. 1884-90.
235. Terry, M., *Lifetime alcohol intake and breast cancer risk*. Ann Epidemiol, 2006. **16**(3): p. 230-40.
236. Maggiolini, M., et al., *The red wine phenolics piceatannol and myricetin act as agonists for estrogen receptor alpha in human breast cancer cells*. J Mol Endocrinol, 2005. **35**(2): p. 269-81.
237. Coronado, G.D., J. Beasley, and J. Livaudais, *Alcohol consumption and the risk of breast cancer*. Salud Publica Mex, 2011. **53**(5): p. 440-7.
238. McTiernan, A., et al., *Adiposity and sex hormones in postmenopausal breast cancer survivors*. J Clin Oncol, 2003. **21**(10): p. 1961-6.
239. Porto, L., *Metabolic syndrome is an independent risk factor for breast cancer* Arch Gynecol Obste, 2011.
240. Hankinson, S.E., *Towards an integrated model for breast cancer etiology :the life long interplay of genes ,lifestyle ,and hormones*. Breast Cancer Res, 2004. **6**: p. 213-18.
241. Jankun, J., et al., *Why drinking green tea could prevent cancer*. Nature, 1997. **387**(6633): p. 561.
242. Seeram, N.P., et al., *Catechin and caffeine content of green tea dietary supplements and correlation with antioxidant capacity*. J Agric Food Chem, 2006. **54**(5): p. 1599-603.
243. Cao, A., *Angiogenesis Inhibited by Drinking Tea*.
244. Demeule, M., *Dietary prevention of Cancer: anticancer and antiogenetic properties of Green Tea Polyphenols*. medicinal chemistry reviews online 2, 2005: p. 49-58.
245. Ferlay, J. *cancer incidence, mortality and prevalence worldwide*. GLOBOCAN 2000 2000.

246. Carter, A., *Curry compound fights cancer in the clinic*. J Natl Cancer Inst, 2008. **100**(9): p. 616-7.
247. Gao, X., et al., *Curcumin differentially sensitizes malignant glioma cells to TRAIL/Apo2L-mediated apoptosis through activation of procaspases and release of cytochrome c from mitochondria*. J Exp Ther Oncol, 2005. **5**(1): p. 39-48.
248. Beliveau, R., *Les Aliments contre le cancer*.
249. Seeram, N.P., et al., *Blackberry, black raspberry, blueberry, cranberry, red raspberry, and strawberry extracts inhibit growth and stimulate apoptosis of human cancer cells in vitro*. J Agric Food Chem, 2006. **54**(25): p. 9329-39.
250. Vizzotto, M., *Inhibition of Invasive Breast Cancer Cells by Selected Peach and Plum Phenolic Antioxidants*. Texas A&M University, 2005.
251. Folkman, J. and R. Kalluri, *Cancer without disease*. Nature, 2004. **427**(6977): p. 787.
252. Plouzek, C.A., et al., *Inhibition of P-glycoprotein activity and reversal of multidrug resistance in vitro by rosemary extract*. Eur J Cancer, 1999. **35**(10): p. 1541-5.
253. Kikuzaki, H., *Antioxidant Effects of Some Ginger Constituents*. Journal of Food Science, 1993. **58**(6): p. 1407-10.
254. Wang, G., *Elements of Ginger Triggers Cell Death, Enhances Cisplatin*. American Association for Cancer Research, 2004.
255. Johnsen, N.F., et al., *Intake of whole grains and vegetables determines the plasma enterolactone concentration of Danish women*. J Nutr, 2004. **134**(10): p. 2691-7.
256. Hartmann, L., *Benign breast disease and the risk of breast cancer*. N Engl J Med, 2005. **353**: p. 229-37.
257. Jaga, K. and H. Duvvi, *Risk reduction for DDT toxicity and carcinogenesis through dietary modification*. J R Soc Promot Health, 2001. **121**(2): p. 107-13.
258. Singh, S.V., et al., *Sulforaphane inhibits prostate carcinogenesis and pulmonary metastasis in TRAMP mice in association with increased cytotoxicity of natural killer cells*. Cancer Res, 2009. **69**(5): p. 2117-25.
259. Hsing, A.W., et al., *Allium vegetables and risk of prostate cancer: a population-based study*. J Natl Cancer Inst, 2002. **94**(21): p. 1648-51.
260. Ingram, D., *Diet and subsequent survival in women with breast cancer*. Br J Cancer, 1994. **69**(3): p. 592-5.
261. Chan, J.M., et al., *Diet after diagnosis and the risk of prostate cancer progression, recurrence, and death (United States)*. Cancer Causes Control, 2006. **17**(2): p. 199-208.
262. Canene-Adams, K., et al., *Combinations of tomato and broccoli enhance antitumor activity in dunning r3327-h prostate adenocarcinomas*. Cancer Res, 2007. **67**(2): p. 836-43.
263. Rooprai, H.K., et al., *Evaluation of the effects of swainsonine, captopril, tangeretin and nobiletin on the biological behaviour of brain tumour cells in vitro*. Neuropathol Appl Neurobiol, 2001. **27**(1): p. 29-39.
264. Taylor, E.F., et al., *Meat consumption and risk of breast cancer in the UK Women's Cohort Study*. Br J Cancer, 2007. **96**(7): p. 1139-46.
265. Ronco, A.L., et al., *Meat consumption, animal products, and the risk of bladder cancer: a case-control study in Uruguayan men*. Asian Pac J Cancer Prev, 2014. **15**(14): p. 5805-9.
266. Kabat, G.C., et al., *Meat intake and meat preparation in relation to risk of postmenopausal breast cancer in the NIH-AARP diet and health study*. Int J Cancer, 2009. **124**(10): p. 2430-5.
267. Cho, Y.H., et al., *Prognostic significance of gene-specific promoter hypermethylation in breast cancer patients*. Breast Cancer Res Treat, 2012. **131**(1): p. 197-205.
268. Huang, L., et al., *Improved survival time: what can survival cure models tell us about population-based survival improvements in late-stage colorectal, ovarian, and testicular cancer?* Cancer, 2008. **112**(10): p. 2289-300.
269. Nachman, K.E., *Hormone Use in Food Animal Production: Assessing Potential Dietary Exposures and Breast Cancer Risk*. Curr Environ Health Rep, 2015. **21**(1): p. 1-14.

270. Kotepui, M., *Diet and risk of breast cancer*. Contemp Oncol (Pozn), 2016. **20**(1): p. 13-9.
271. Nelson, R.L., *Iron and colorectal cancer risk: human studies*. Nutr Rev, 2001. **59**(5): p. 140-8.
272. Vano, Y.A., M.J. Rodrigues, and S.M. Schneider, *[Epidemiological link between eating habits and cancer: the example of colorectal cancer]*. Bull Cancer, 2009. **96**(6): p. 647-58.
273. WorldCancerResearchFund, *Food nutrition, physical activity and the prevention of cancer: A Global Perspective*
274. Sahebkar, A., et al., *Effects of supplementation with pomegranate juice on plasma C-reactive protein concentrations: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. Phytomedicine, 2015.
275. Sharifiyan, F., et al., *Study of pomegranate (Punica granatum L.) peel extract containing anthocyanins on fatty streak formation in the renal arteries in hypercholesterolemic rabbits*. Adv Biomed Res, 2016. **5**: p. 8.
276. Makled, M.N., et al., *Pomegranate protects liver against cecal ligation and puncture-induced oxidative stress and inflammation in rats through TLR4/NF-kappaB pathway inhibition*. Environ Toxicol Pharmacol, 2016. **43**: p. 182-92.
277. Manna, S.K., A. Mukhopadhyay, and B.B. Aggarwal, *Resveratrol suppresses TNF-induced activation of nuclear transcription factors NF-kappa B, activator protein-1, and apoptosis: potential role of reactive oxygen intermediates and lipid peroxidation*. J Immunol, 2000. **164**(12): p. 6509-19.
278. Kaeberlein, M., et al., *Substrate-specific activation of sirtuins by resveratrol*. J Biol Chem, 2005. **280**(17): p. 17038-45.
279. Stoner, G.D., *Foodstuffs for preventing cancer: the preclinical and clinical development of berries*. Cancer Prev Res (Phila), 2009. **2**(3): p. 187-94.
280. Freidlin, B., et al., *Randomized clinical trial design for assessing noninferiority when superiority is expected*. J Clin Oncol, 2007. **25**(31): p. 5019-23.
281. Bounoux, P., et al., *alpha-Linolenic acid content of adipose breast tissue: a host determinant of the risk of early metastasis in breast cancer*. Br J Cancer, 1994. **70**(2): p. 330-4.
282. Kim, H.S., et al., *Dietary supplementation of probiotic Bacillus polyfermenticus, Bispan strain, modulates natural killer cell and T cell subset populations and immunoglobulin G levels in human subjects*. J Med Food, 2006. **9**(3): p. 321-7.
283. Payman, M., *The Importance of Selenium to Human Health*. Lancet, 2000. **356**(9225): p. 233-41.
284. Kiremidjian-Schumacher, L., et al., *Supplementation with selenium and human immune cell functions. II. Effect on cytotoxic lymphocytes and natural killer cells*. Biol Trace Elem Res, 1994. **41**(1-2): p. 115-27.
285. Friedenreich, C.M., H.K. Neilson, and B.M. Lynch, *State of the epidemiological evidence on physical activity and cancer prevention*. Eur J Cancer, 2010. **46**(14): p. 2593-604.
286. Eliassen, A., *Physical activity and risk of breast cancer among postmenopausal women*. Arch Intern Med, 2010. **170**(19): p. 1758-64.
287. Kaaks, R., et al., *Postmenopausal serum androgens, oestrogens and breast cancer risk: the European prospective investigation into cancer and nutrition*. Endocr Relat Cancer, 2005. **12**(4): p. 1071-82.
288. Monninkhof, E.M., et al., *Physical activity and breast cancer: a systematic review*. Epidemiology, 2007. **18**(1): p. 137-57.
289. Trichopoulou, A. and P. Lagiou, *Healthy traditional Mediterranean diet: an expression of culture, history, and lifestyle*. Nutr Rev, 1997. **55**(11 Pt 1): p. 383-9.
290. Willett, W.C., *Diet and health: what should we eat?* Science, 1994. **264**(5158): p. 532-7.
291. Kant, A.K., et al., *A prospective study of diet quality and mortality in women*. JAMA, 2000. **283**(16): p. 2109-15.
292. 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.

293. Trichopoulou, A., *Cancer and Mediterranean Dietary Traditions* *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 2000. **9**: p. 869-73.
294. Sofi, F., et al., *Mediterranean diet and health status: an updated meta-analysis and a proposal for a literature-based adherence score*. *Public Health Nutr*, 2014. **17**(12): p. 2769-82.
295. 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.
296. Humanity., U.R.L.o.t.I.C.H.o. *UNESCO (2010) Representative List of the Intangible Cultural Heritage of Humanity*. <http://www.unesco.org/culture/ich/en/RL/00394> (accessed April 2011). April 2011.
297. Sofi, F., et al., *Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis*. *BMJ*, 2008. **337**: p. a1344.
298. Serra-Majem, L., et al., *Dietary patterns and nutritional adequacy in a Mediterranean country*. *Br J Nutr*, 2009. **101 Suppl 2**: p. S21-8.
299. Buckland, G., A. Bach, and L. Serra-Majem, *Obesity and the Mediterranean diet: a systematic review of observational and intervention studies*. *Obes Rev*, 2008. **9**(6): p. 582-93.
300. Slavin, J., *Whole grains and human health*. *Nutr Res Rev*, 2004. **17**(1): p. 99-110.
301. Tang, L., *Consumption of raw cruciferous vegetables is inversely associated with bladder cancer risk*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. **17**: p. 938-944.
302. Khoo, H., *Carotenoids and their isomers: color pigments in fruits and vegetables*. *Molecules*, 2001. **16**: p. 1710-1738.
303. Ascherio, A., *Epidemiologic studies on dietary fats and coronary heart disease*. *Am J Med*, 2002. **113 Suppl 9B**: p. 9S-12S.
304. Perez-Jimenez, F., et al., *Olive oil and haemostasis: a review on its healthy effects*. *Public Health Nutr*, 2006. **9**(8A): p. 1083-8.
305. Castaner, O., et al., *The effect of olive oil polyphenols on antibodies against oxidized LDL. A randomized clinical trial*. *Clin Nutr*, 2011. **30**(4): p. 490-3.
306. Corona, G., *Extra virgin olive oil phenolics: absorption, metabolism, and biological activities in the GI tract: review*. *Toxicol Ind Health* **25**: p. 285-93.
307. Sabate, J., E. Ros, and J. Salas-Salvado, *Nuts: nutrition and health outcomes. Preface*. *Br J Nutr*, 2006. **96 Suppl 2**: p. S1-2.
308. Margetts, B., *WHO global strategy on diet, physical activity and health. Editorial*. *Public Health Nutr*, 2004. **7**(3): p. 361-3.
309. Pasten, C., *Wine, fibrinolysis and health*. *Rev Med Chil*, 2006. **134**: p. 1040-1048.
310. Vilavalur, R., *Significance of wine and resveratrol in cardiovascular disease: French paradox revisited*. *Exp Clin Cardiol*, 2006. **11**: p. 217-225.
311. Kris-Etherton, P., *American Heart Association. Nutrition Committee. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease*. *Circulation*, 2002. **106**: p. 2747-2757.
312. Simopoulos, A.P., *n-3 fatty acids and human health: defining strategies for public policy*. *Lipids*, 2001. **36 Suppl**: p. S83-9.
313. Simopoulos, A.P., *Evolutionary aspects of diet, the omega-6/omega-3 ratio and genetic variation: nutritional implications for chronic diseases*. *Biomed Pharmacother*, 2006. **60**(9): p. 502-7.
314. Micha, R., *Red and processed meat consumption and risk of incident coronary heart disease, stroke, and diabetes mellitus: a systematic*. *Circulation*. **121**: p. 2271-83.
315. Bazzano, L.A., et al., *Legume consumption and risk of coronary heart disease in US men and women: NHANES I Epidemiologic Follow-up Study*. *Arch Intern Med*, 2001. **161**(21): p. 2573-8.
316. Willett, W., J. Manson, and S. Liu, *Glycemic index, glycemic load, and risk of type 2 diabetes*. *Am J Clin Nutr*, 2002. **76**(1): p. 274S-80S.

317. Mozaffarian, D., et al., *Changes in diet and lifestyle and long-term weight gain in women and men*. N Engl J Med, 2011. **364**(25): p. 2392-404.
318. Holt, R., *The Food and Agriculture Organization/World Health Organization expert report on diet, nutrition and prevention of chronic diseases*. Diabetes Obes Metab, 2003. **5**(5): p. 354.
- 319.Sizer, F., *Food Safety and Food technology*. In *Nutrition concepts and controversies*, pp. 507–545 J.W.a.C.W. A Williams, Editor. 2000, Belmont: Wadsworth, Thomson Learning.
320. Thompson, J., *Does participating in physical activity in outdoor natural environments have a greater effect on physical and mental wellbeing than physical activity indoors?? A systematic review*. 1761–1772. Environ Sci Technol 2011. **45**: p. 1761–1772.
321. Ficca, G., et al., *Naps, cognition and performance*. Sleep Med Rev, 2010. **14**(4): p. 249-58.
322. Burlingame, B., *Sustainable diets: the Mediterranean diet as an example*. Public Health Nutr, 2011. **14**(1): p. 2285–2287.
323. Trichopoulos, D., P. Lagiou, and A. Trichopoulou, *Evidence-based nutrition*. Asia Pac J Clin Nutr, 2000. **9 Suppl 1**: p. S4-9.
324. Simopoulos, A.P., *The Mediterranean diets: What is so special about the diet of Greece? The scientific evidence*. J Nutr, 2001. **131**(11 Suppl): p. 3065S-73S.
325. de Lorgeril, M., et al., *Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease*. Lancet, 1994. **343**(8911): p. 1454-9.
326. de Lorgeril, M., et al., *Mediterranean dietary pattern in a randomized trial: prolonged survival and possible reduced cancer rate*. Arch Intern Med, 1998. **158**(11): p. 1181-7.
327. Visioli, F., et al., *The role of antioxidants in the mediterranean diets: focus on cancer*. Eur J Cancer Prev, 2004. **13**(4): p. 337-43.
328. Trichopoulou, A., *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).
329. Schwingshackl, L., *Does a Mediterranean-Type Diet Reduce Cancer Risk?* Curr Nutr Rep, 2016. **5**: p. 9-17.
330. Wise, J., *Reduced breast cancer risk seen with Mediterranean diet and added olive oil*. BMJ, 2015. **351**: p. h4911.
331. Toledo, E., *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.
332. AmericanCancerSociety.
<http://www.cancer.org/healthy/findcancerearly/womenshealth/non-cancerousbreastconditions/non-cancerous-breast-conditions-benign-br-cond-and-br-cancer-risk>. 2016.
333. Hu, F.B., *Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology*. Curr Opin Lipidol, 2002. **13**(1): p. 3-9.
334. 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.
335. Lasheras, C., *Mediterranean diet and age with respect to overall survival in industrialized, nonsmoking elderly people*. Am J Clin Nutr, 2000. **71**(4): p. 987-92.
336. SEER Stat Fact Sheets: Female Breast Cancer. Available from:
<http://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>.
337. *Breast Cancer by the Numbers: Survival Rates by Stage, Age, and Country*. Available from:
<http://www.healthline.com/health/breast-cancer/survival-facts-statistics>.
338. Rock, C.L., et al., *Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors*. CA Cancer J Clin, 2012. **62**(4): p. 243-74.
339. Kroenke, C.H., et al., *Weight, weight gain, and survival after breast cancer diagnosis*. J Clin Oncol, 2005. **23**(7): p. 1370-8.

340. Lu, Y., et al., *Obesity and survival among black women and white women 35 to 64 years of age at diagnosis with invasive breast cancer*. J Clin Oncol, 2011. **29**(25): p. 3358-65.
341. 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.
342. 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.
343. 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.
344. Villarini, A., et al., *Lifestyle and breast cancer recurrences: the DIANA-5 trial*. Tumori, 2012. **98**(1): p. 1-18.
345. Courneya, K.S., et al., *Randomized controlled trial of exercise training in postmenopausal breast cancer survivors: cardiopulmonary and quality of life outcomes*. J Clin Oncol, 2003. **21**(9): p. 1660-8.
346. Courneya, K.S., *Exercise in cancer survivors: an overview of research*. Med Sci Sports Exerc, 2003. **35**(11): p. 1846-52.
347. WorldHealthOrganisation, *Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. . Oxfordshire: Oxford University Press., 2003.
348. 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.
349. Willett, W.C., et al., *Reproducibility and validity of a semiquantitative food frequency questionnaire*. Am J Epidemiol, 1985. **122**(1): p. 51-65.
350. Bassett, D.R., Jr., *International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity*. Med Sci Sports Exerc, 2003. **35**(8): p. 1396.
351. 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.
352. 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.
353. 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/txqd/4311.htm. 2016.
354. Villaseñor, 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.
355. 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.
356. Demark-Wahnefried, W., et al., *The role of obesity in cancer survival and recurrence*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2012. **21**(8): p. 1244-59.
357. 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.
358. 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.
359. Schwingshackl, L. and G. Hoffmann, *Does a Mediterranean-Type Diet Reduce Cancer Risk?* Curr Nutr Rep, 2016. **5**: p. 9-17.

360. 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.
361. Trichopoulou, A., et al., *Conformity to traditional Mediterranean diet and breast cancer risk in the Greek EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) cohort*. Am J Clin Nutr, 2010. **92**(3): p. 620-5.