



**ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ & ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ**

## **ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**«Ο ρόλος της διατροφής και άλλων τροποποιήσιμων παραγόντων του τρόπου ζωής στην πρόληψη εμφάνισης καρκίνου του μαστού στον ενήλικο γυναικείο πληθυσμό»**



**Όνοματεπώνυμο: Πάνου Μαρία**

**ΥΔ: 2618**

**Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή**

**Μουρατίδου Θεοδώρα (Επιβλέπουσα καθηγήτρια)**

**Μαράκη Μαρία**

**Σφακιανάκη Ειρήνη**

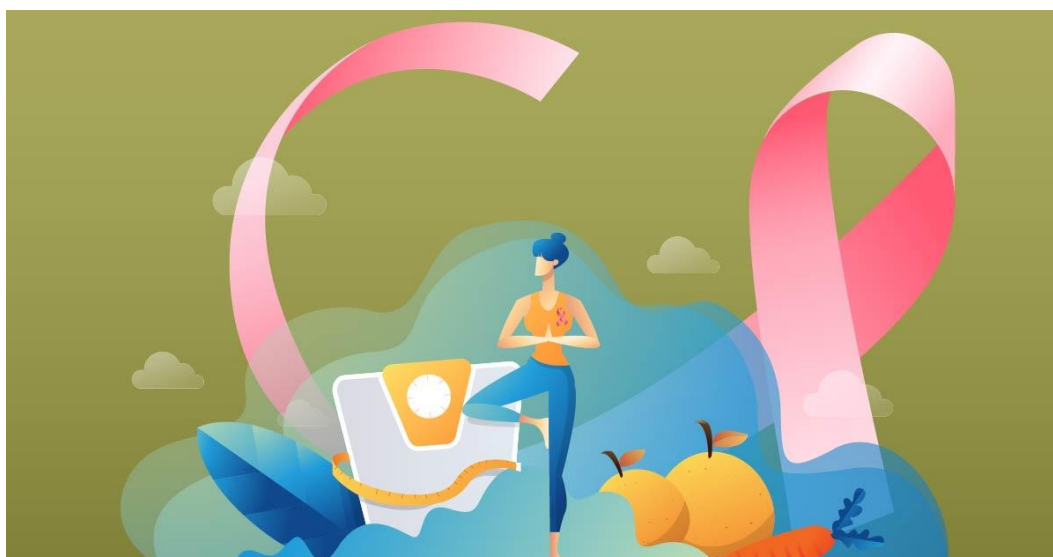
**ΣΗΤΕΙΑ - ΙΟΥΝΙΟΣ 2022**



**HELLENIC MEDITERRANEAN UNIVERSITY**  
**SCHOOL OF HEALTH SCIENCES**  
**DEPARTMENT OF NUTRITION & DIETETICS SCIENCES**

**Thesis**  
**for the Undergraduate Degree**

«The Role of Nutrition and Other Modifying Lifestyle  
Factors in Preventing Breast Cancer in the Adult Female  
Population»



Name & Surname: MARIA PANOU

YD: 2618

**Three-member Examination Committee**

Theodora Mouratidou (Supervisor)

Maraki Maria

Sfakianaki Eirini

SITIA - JUNE 2022

Υπεύθυνη Δήλωση Συγγραφέα:

Δηλώνω ρητά ότι, σύμφωνα με το άρθρο 8 του Ν. 1599/1986 και τα άρθρα 2,4,6 παρ. 3 του Ν. 1256/1982, η παρούσα εργασία αποτελεί αποκλειστικά προϊόν προσωπικής εργασίας και δεν προσβάλλει κάθε μορφής πνευματικά δικαιώματα τρίτων και δεν είναι προϊόν μερικής ή ολικής αντιγραφής, οι πηγές δε που χρησιμοποιήθηκαν περιορίζονται στις βιβλιογραφικές αναφορές και μόνον.

Αποδέχομαι ότι η Βιβλιοθήκη μπορεί, χωρίς να αλλάξει το περιεχόμενο της εργασίας μου, να τη διαθέσει σε ηλεκτρονική μορφή μέσα από την ψηφιακή Βιβλιοθήκη της, να την αντιγράψει σε οποιοδήποτε μέσο ή/και σε οποιοδήποτε μορφότυπο, καθώς και να κρατά περισσότερα από ένα αντίγραφα για λόγους συντήρησης και ασφάλειας.

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Με την ολοκλήρωση της πτυχιακής μου εργασίας θα ήθελα να αποδώσω τις πιο βαθιές μου ευχαριστίες στην καθηγήτρια μου κα. Θεοδώρα Μουρατίδου, για την πολύτιμη βοήθειά της, τις χρήσιμες συμβουλές της και τις υποδείξεις της με βάση τις εξαιρετικές της γνώσεις, καθ' όλη την διάρκεια εκπόνησής της.

Επιπλέον, θα ήταν παράλειψή μου να μην αναφερθώ σε όλους τους καθηγητές του Τμήματος Διατροφής & Διαιτολογίας του Ελληνικού Μεσογειακού Πανεπιστημίου, για τις γνώσεις και το σπουδαίο έργο που διαδραματίζουν στην ανάπτυξη και στην καλλιέργεια των γνώσεων μας όλα αυτά τα χρόνια της φοιτητικής μας σταδιοδρομίας.

Ακόμη, ένα μεγάλο ευχαριστώ στον διευθυντή του Τμήματος Διατροφής και Κλινικής Διαιτολογίας του νοσοκομείου Μετροπόλιταν General Hospital, κ. Ευμένη Καραφυλλίδη και της ομάδας του, για την δυνατότητα να εντρυφήσω στο αντικείμενο υπό μελέτη της παρούσας πτυχιακής εργασίας μέσω πλήθους περιστατικών σε νοσοκομειακό πλαίσιο.

Τέλος, ένα τεράστιο ευχαριστώ στην οικογένειά μου για την στήριξη και την αγάπη σε κάθε βήμα της επαγγελματικής μου πορείας.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι η συλλογή βιβλιογραφικών ερευνών, για την παρουσίαση των αποτελεσμάτων και συστάσεων σχετικά με την επίδραση των παραγόντων του τρόπου ζωής με έμφαση στους τροποποιήσιμους παράγοντες όπως η διατροφή, το σωματικό βάρος, η φυσική δραστηριότητα, το αλκοόλ, το κάπνισμα και ο θηλασμός, στην πρόληψη του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού στον ενήλικο γυναικείο πληθυσμό.

Η μεθοδολογία της παρούσας πτυχιακής εργασίας εστιάζει στην συλλογή πληροφοριών μέσω των ηλεκτρονικών βάσεων δεδομένων PubMed αλλά και δεδομένων από Παγκόσμιους Οργανισμούς (IARC – International Agency for Research on Cancer, WCRF - World Cancer Research Fund International, AICR – American Institute for Cancer Research).

Αρχικά, έμφαση δίνεται στα τελευταία επιστημονικά δεδομένα παγκόσμιων οργανισμών για τον πρωταρχικό ρόλο της διατροφής, της φυσικής δραστηριότητας και των συνηθειών του τρόπου ζωής των γυναικών, ως προς την αποφυγή πρόκλησης γενικότερα του καρκίνου αλλά πιο συγκεκριμένα του καρκίνου του μαστού ανάλογα με το στάδιο της εμμηνόπαυσης, καθώς τα επιστημονικά συμπεράσματα διαφοροποιούνται μεταξύ των προεμμηνοπαυσιακών και των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών αλλά και με τον τύπο καρκίνου του μαστού. Πιο συγκεκριμένα, όσο αφορά την διατροφή, το αυξημένο σωματικό βάρος και κυρίως η παχυσαρκία, μέσω ενός θετικού ενεργειακού ισοζυγίου που προάγει την διαδικασία της φλεγμονής στον οργανισμό, αυξάνει τον μετεμμηνοπαυσιακό καρκίνο του μαστού, ενώ αντίθετα υπάρχει αντίστροφη συσχέτιση με τον προεμμηνοπαυσιακό καρκίνο του μαστού, αφού το αυξημένο βάρος σώματος ή η ύπαρξη παχυσαρκίας στην ενηλικίωση πριν την εμμηνόπαυση, δεν έχει φανεί να αυξάνει τον κίνδυνο. Από την άλλη πλευρά, το σωματικό λίπος επηρεάζει άμεσα τα επίπεδα πολλών κυκλοφορούντων ορμονών, όπως η ινσουλίνη και τα οιστρογόνα, δημιουργώντας ένα περιβάλλον που προάγει την καρκινογένεση. Βέβαια, καθώς το γυναικείο στήθος είναι από νεαρή ηλικία εκτεθειμένο σε πλήθος καρκινογόνων παραγόντων, η πρόωμη ενήλικη ζωή όπως και η νεότερη ηλικιακή περίοδος, κρίνονται βασικά στάδια ως προς την διατροφική διαχείριση και μελέτη. Ταυτόχρονα, παρουσιάζονται τα αποτελέσματα ερευνών, οι οποίες μελετούν και εξάγουν συμπεράσματα για τους παράγοντες κινδύνου που είναι υπεύθυνοι στην πρόκληση νέων περιστατικών καρκίνου του μαστού, με πρωταρχικούς παράγοντες την σύσταση της διατροφής, των διατροφικών προτύπων, του σωματικού βάρους, του ενεργού τρόπου ζωής, του αλκοόλ, του καπνίσματος και του θηλασμού. Πιο αναλυτικά, όσο αφορά τα διατροφικά πρότυπα, ένα διατροφικό Μεσογειακού τύπου πρότυπο φαίνεται να μειώνει τον κίνδυνο σε σχέση με ένα Δυτικοποιημένο πρότυπο διατροφής, που τα τρόφιμα που συμπεριλαμβάνει όχι μόνο αυξάνουν τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού, αλλά έχει γενικότερες αρνητικές εκβάσεις στην υγεία του ατόμου. Επίσης, η φυσική δραστηριότητα, ενισχύει την ποιότητα ζωής του ατόμου, αλλά ταυτόχρονα μέσω διαφόρων βιολογικών μηχανισμών, βελτιώνει τις τιμές πολλών

βιοδεικτών, αποτρέποντας την έναρξη μηχανισμών που μακροπρόθεσμα θα ευνοήσουν το περιβάλλον για την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων. Από την άλλη πλευρά, ο θηλασμός σημειώνεται να προβάλλει μόνο θετική έκβαση ως προς την μείωση των νέων περιστατικών εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε γυναίκες που θηλάζουν, ενώ όσες καταναλώνουν μεγάλη ποσότητα αλκοόλ, αυξάνουν περισσότερο τον κίνδυνο. Διφορούμενα είναι τα συμπεράσματα για τον καπνό, αν και μπορεί να αυξήσει ελαφρώς τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού, ιδιαίτερα το μακροχρόνιο, βαρύ κάπνισμα.

## **ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ**

καρκίνος, καρκίνος του μαστού, επιδημιολογία του καρκίνου του μαστού, διατροφή, διατροφικά πρότυπα, διατροφικές οδηγίες για τον καρκίνο του μαστού, σωματική δραστηριότητα, τρόπος ζωής, μετεμμηνοπαυσιακή γυναίκα και καρκίνος του μαστού, περιεμμηνοπαυσιακή γυναίκα και καρκίνος του μαστού, βάρος και καρκίνος του μαστού, αλκοόλ και κάπνισμα στον καρκίνο του μαστού, πρόληψη του καρκίνου του μαστού, διαιτολόγος.

## **ABSTRACT**

The purpose of this literature review is to collect bibliographic research, to present the results and recommendations on the effect of lifestyle factors with emphasis on modifiable factors such as diet, body weight, physical activity, alcohol, smoking and breastfeeding, in preventing the risk of breast cancer in the adult female population. The methodology of this dissertation focuses on the collection of information through PubMed electronic databases as well as data from Global Organizations (IARC - International Agency for Research on Cancer, WCRF - World Cancer Research Fund International, AICR - American Institute for Cancer Research). Initially, emphasis was placed on the latest scientific data from global organizations on the primary role of diet, physical activity and lifestyle habits of women, in terms of avoiding the cause of cancer in general but more specifically breast cancer depending on the stage of menopause. , as the scientific conclusions differ between premenopausal and postmenopausal women but also with the type of breast cancer. More specifically, in terms of diet, increased body weight and especially obesity, through a positive energy balance that promotes the inflammatory process in the body, increases postmenopausal breast cancer, while on the contrary there is an inverse relationship with premenopausal breast cancer. since increased body weight or the presence of obesity in premenopausal adulthood has not been shown to increase the risk. On the other hand, body fat directly affects the levels of many circulating hormones, such as insulin and estrogen, creating an environment that promotes carcinogenesis. Of course, as a woman's breasts are exposed to a number of carcinogens from an early age, early adulthood as well as younger age are considered key stages in nutritional management and study. At the same time, the results of research are presented, which study and draw conclusions about the risk factors that are responsible for causing new cases of breast cancer, with primary factors being the composition of the diet, dietary patterns, body weight, active lifestyle, alcohol, smoking and breastfeeding. More specifically, in terms of dietary patterns, a Mediterranean-type dietary pattern seems to reduce the risk compared to a Westernized dietary pattern, in which the foods it includes not only increase the risk of breast cancer, but have more general adverse health outcomes. . Also, physical activity enhances the quality of life of the individual, but at the same time through various biological mechanisms, improves the values of many biomarkers, preventing the initiation of mechanisms that in the long run will favor the environment for the growth of cancer cells. Breastfeeding, on the other hand, has been shown to have only a positive outcome in reducing new cases of breast cancer in breastfeeding women, while those who consume large amounts of alcohol increase the risk more. Conclusions about tobacco are ambiguous, although it may slightly increase the risk of breast cancer, especially long-term, heavy smoking.

## **KEYWORDS**

cancer, breast cancer, epidemiology of breast cancer, diet, dietary patterns, dietary guidelines for breast cancer, physical activity, lifestyle, postmenopausal woman and breast cancer, perimenopausal woman and breast cancer, weight and breast cancer, alcohol and smoke in breast cancer, prevention of breast cancer, dietitian.



# Περιεχόμενα

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	4
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	5
ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ.....	6
ABSTRACT .....	7
KEY WORDS.....	8
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ.....	9
ΛΙΣΤΑ ΠΙΝΑΚΩΝ.....	12
ΛΙΣΤΑ ΕΙΚΟΝΩΝ.....	12
ΛΙΣΤΑ ΣΧΕΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ.....	13
ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ.....	14
ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....	15
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1<sup>ο</sup></b>	
1.1 ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ.....	17
1.2 ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ.....	18
1.3 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ.....	19
1.4 ΝΕΟΤΕΡΑ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ.....	20
1.4.1 ΝΕΟΤΕΡΑ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ.....	22
1.5 ΤΥΠΟΙ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ.....	24
1.6 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ .....	25
1.7 ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ.....	28
1.8 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ .....	29
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2<sup>ο</sup></b>	
2.1 Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΣΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ .....	31
2.2 Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΣΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ.....	31
2.2.1 ΥΠΕΡΒΑΛΛΟΝ ΒΑΡΟΣ, ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΚΑΙ ΑΥΞΗΜΕΝΟ ΠΟΣΟΣΤΟ ΛΙΠΟΥΣ ΣΩΜΑΤΟΣ ΩΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ.....	32
2.3 ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ, ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ.....	32

2.3.1 ΑΥΞΗΜΕΝΟ ΣΩΜΑΤΙΚΟ ΒΑΡΟΣ ΕΝΗΛΙΚΩΝ ΓΥΝΑΙΚΩΝ ΚΑΙ ΜΕΤΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ .....	33
2.3.2 ΑΥΞΗΜΕΝΟ ΣΩΜΑΤΙΚΟ ΒΑΡΟΣ ΕΝΗΛΙΚΩΝ ΓΥΝΑΙΚΩΝ ΚΑΙ ΠΡΟΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ.....	34
2.3.2.1 ΘΕΤΙΚΟΣ ΥΠΟΔΟΧΕΑΣ ΟΡΜΟΝΩΝ – ΠΡΟΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ .....	34
2.3.2.2 ΑΡΝΗΤΙΚΟΣ ΥΠΟΔΟΧΕΑΣ ΟΡΜΟΝΩΝ – ΠΡΟΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ .....	35
2.4 ΑΥΞΗΜΕΝΟ ΣΩΜΑΤΙΚΟ ΛΙΠΟΣ ΣΤΗ ΝΕΑΡΗ ΕΝΗΛΙΚΗ ΖΩΗ ΚΑΙ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ .....	36
2.5 ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟ ΛΙΠΟΣ ΩΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΕΠΙΒΑΡΥΝΣΗΣ ΣΤΗΝ ΠΡΟΚΛΗΣΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ .....	37
2.6 ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΑ ΠΡΟΤΥΠΑ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ.....	38
2.6.1 ΔΥΤΙΚΟΠΟΙΗΜΕΝΟ ΠΡΟΤΥΠΟ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ.....	43
2.6.2 ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ .....	44
2.7 ΜΙΚΡΟΘΡΕΠΤΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ .....	45
2.8 ΕΚΘΕΣΕΙΣ ΠΡΩΙΜΗΣ ΖΩΗΣ ΚΑΙ Ο ΓΕΝΙΚΟΤΕΡΟΣ ΤΡΟΠΟΣ ΖΩΗΣ ΣΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ .....	47
2.8.1 Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΑΛΚΟΟΛ ΣΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ.....	48
2.8.2 Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ.....	49
2.8.3 Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΘΗΛΑΣΜΟΥ ΣΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ....	51

### **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3<sup>ο</sup>**

3.1 Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΕΝΕΡΓΟΥ ΤΡΟΠΟΥ ΖΩΗΣ ΣΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ .....	53
3.2 Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΕΝΕΡΓΟΥ ΤΡΟΠΟΥ ΖΩΗΣ ΣΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ .....	54
3.3 ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΣΥΝΔΕΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΤΟΝ ΚΙΝΔΥΝΟ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ .....	57
3.4 ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ ΣΕ ΠΡΟΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΕΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ.....	60
3.5 ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ ΣΕ ΜΕΤΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΕΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ.....	61

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4°**

4.1 ΝΕΟΤΕΡΕΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΥ ΖΩΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ.....	64
4.2 ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΥ ΖΩΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ .....	66
4.3 ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ.....	72
4.4 ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ ΚΑΙ Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΟΥ – ΔΙΑΤΡΟΦΟΛΟΓΟΥ .....	74
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	77
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....	80

## ΛΙΣΤΑ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας	Τίτλος Πίνακα	Αριθμός σελίδας
Πίνακας 1	Παράγοντες που αυξάνουν τον σχετικό κίνδυνο για διηθητικό καρκίνο του μαστού στις γυναίκες	19
Πίνακας 2	Κατηγοριοποίηση παραγόντων κίνδυνου	19
Πίνακας 3	Πιθανοί μηχανισμοί που συσχετίζουν προτεινόμενους βιοδείκτες με τον μετεμμηνοπαυσιακό κίνδυνο καρκίνου του μαστού και τη σωματική δραστηριότητα	47
Πίνακας 4	Κατευθυντήριες Οδηγίες / Παραδείγματα και Συστάσεις	52
Πίνακας 5	Προεμμηνοπαυσιακός Καρκίνος του Μαστού	55
Πίνακας 6	Μετεμμηνοπαυσιακός Καρκίνος του Μαστού	56

## ΛΙΣΤΑ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα	Τίτλος Εικόνας	Αριθμός σελίδας
Εικόνα 1	Απεικόνιση της μετάστασης των καρκινικών κυττάρων στα διάφορα μέρη του ανθρώπινου σώματος μέσω του αίματος ή του λεμφικού συστήματος	12
Εικόνα 2	Η ανατομία του γυναικείου μαστού	14
Εικόνα 3	Τα παγκόσμια ποσοστά των νέων περιπτώσεων καρκίνου και θανάτων από καρκίνο και για τα 2 φύλα και για όλες τις ηλικίες	15
Εικόνα 4	Ποσοστά νέων περιπτώσεων για καρκίνο το 2020 στην Ελλάδα ανά τύπο καρκίνου	16
Εικόνα 5	Κορυφαίοι τύποι καρκίνου για τον γυναικείο πληθυσμό ανά γεωγραφική περιοχή και για όλες τις ηλικιακές ομάδες	17
Εικόνα 6	Σχέση μεταξύ της φυσικής δραστηριότητας και του καθιστικού τρόπου ζωής ως προς την εμφάνιση ή την προστασία από τους πιο διαδεδομένους καρκίνους στον γυναικείο πληθυσμό	43
Εικόνα 7	Ρυθμιστές που εμπλέκονται σε βιολογικούς μηχανισμούς ως προς τον κίνδυνο, την εξέλιξη και την υποτροπή του καρκίνου του μαστού και εξαρτώνται από την φυσική δραστηριότητα	45
Εικόνα 8	Συστάσεις διατροφής και τρόπου ζωής για την πρόληψη του καρκίνου του μαστού	51
Εικόνα 9	Κατευθυντήριες Οδηγίες σχετικά με την φυσική δραστηριότητα και τον καρκίνο – μείωση του κινδύνου	57

## ΛΙΣΤΑ ΣΧΕΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ

<b>Σχεδιάγραμμα</b>	<b>Τίτλος Σχεδιαγράμματος</b>	<b>Αριθμός σελίδας</b>
<b>Σχεδιάγραμμα 1</b>	Τροφές που προστατεύουν από τον καρκίνο του μαστού και συμπεριλαμβάνονται στο υγιεινό διατροφικό πρότυπο	31
<b>Σχεδιάγραμμα 2</b>	Τροφές που προάγουν την ανάπτυξη του καρκίνου του μαστού και συμπεριλαμβάνονται στο ανθυγιεινό διατροφικό πρότυπο	32

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

<b>Συντομογραφία</b>	<b>Full Definition</b>	<b>Πλήρη Ονομασία</b>
DNA	Deoxyribonucleic acid	Δεοξυριβονουκλεϊκό Οξύ
RNA	Ribonucleic acid	Ριβονουκλεϊκό Οξύ
ER (+/-)	Estrogen receptor (positive + / negative -)	Υποδοχέας οιστρογόνων (θετικός + / αρνητικός -)
PR (+/-)	Progesterone receptor (positive + / negative -)	Υποδοχέας προγεστερόνης (θετικός + / αρνητικός -)
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2	Υποδοχέας ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα 2
IARC	International Agency for Research on Cancer	Διεθνής Οργανισμός Έρευνας για τον Καρκίνο
ACS	American Cancer Society	Αμερικανική Αντικαρκινική Εταιρεία
GLOBOCAN	Global Cancer Observatory	Παγκόσμιο Παρατηρητήριο Καρκίνου
WHO	World Health Organization	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
MET	Metabolic Equivalent of Task	Μεταβολικό Ισοδύναμο Φυσικής Δραστηριότητας

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στην σύγχρονη εποχή, η επιδημιολογία του καρκίνου λαμβάνει ακραίες διαστάσεις σε παγκόσμια κλίμακα, κατέχοντας την δεύτερη θέση αιτίας θανάτου στις Ηνωμένες Πολιτείες σύμφωνα με τα τελευταία επιδημιολογικά δεδομένα της Αμερικανικής Εταιρείας Καρκίνου (Siegel et al. 2021). Πιο συγκεκριμένα, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η υγειονομική επέκταση του καρκίνου του μαστού, ως ο δεύτερος πιο κοινός καρκίνος παγκοσμίως και η πιο συχνά εμφανιζόμενη κακοήθεια καρκινώματος στις γυναίκες (De Cicco et al. 2019). Αρχικά, οι όγκοι του μαστού συνήθως ξεκινούν από τον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό κυττάρων και στη συνέχεια τα κύτταρα αυτά είτε αναπτύσσονται σε καλοήθεις όγκους ή ακόμη και μεταστατικά καρκινώματα μετά από συνεχή διέγερση από διάφορους καρκινογόνους παράγοντες. (Sun et al. 2017). Η επιστημονική κοινότητα τα τελευταία χρόνια έχει στρέψει το ενδιαφέρον της, στην μελέτη των αιτιολογικών αυτών παραγόντων που καταλαμβάνουν μέρος στην παθογένεση της νόσου, εκ των οποίων σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν η διατροφή, το σωματικό βάρος και η φυσική δραστηριότητα (De Cicco et al. 2019). Επιπρόσθετα, παράγοντες όπως το φύλο, η ηλικία, τα οιστρογόνα, το οικογενειακό ιστορικό, οι γονιδιακές μεταλλάξεις και ο ανθυγιεινός τρόπος ζωής, αυξάνουν επίσης τον κίνδυνο για εμφάνιση καρκίνου του μαστού (Sun et al. 2017). Σύμφωνα με το Παγκόσμιο Ταμείο Έρευνας για τον Καρκίνο- WCRF (2018), ο καρκίνος του μαστού χαρακτηρίζεται ως μια ετερογενή ασθένεια, αλλά οι περισσότεροι τύποι εμφάνισης του είναι ορμονο-εξαρτώμενοι. Τα κύτταρα καρκίνου του μαστού που έχουν υποδοχείς οιστρογόνων αναφέρονται ως καρκίνοι θετικοί στα οιστρογόνα (ER+), ενώ εκείνα που περιέχουν υποδοχείς προγεστερόνης ονομάζονται καρκίνοι θετικοί στην προγεστερόνη (PR+). Οι καρκίνοι που είναι θετικοί στους υποδοχείς ορμονών είναι οι πιο συνηθισμένοι τύποι καρκίνου του μαστού κατά τη στιγμή της διάγνωσης και έχουν σχετικά καλύτερη πρόγνωση από τους καρκίνους που είναι αρνητικοί στους υποδοχείς ορμονών. (Putti et al. 2005) Ακόμα, η εμμηνόπαυση καταλαμβάνει σημαντικό κομμάτι στην διάγνωση και αντιμετώπιση της νόσου και υπάρχουν διαφορές μεταξύ προ-εμμηνοπαυσιακών και μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών (WCRF International 2018). Έχει βρεθεί ότι αυτό προκύπτει λόγω της διαφοράς των ιστών του μαστού και της επίδρασης των διατροφικών παραγόντων τόσο στις ορμόνες του σώματος όσο και στην περίοδο της εμμηνόπαυσης της γυναίκας (WCRF International 2018). Έτσι λοιπόν οι συστάσεις που αφορούν την διατροφή, τον τρόπο ζωής και την φυσική δραστηριότητα διαφοροποιούνται ανάλογα το στάδιο εμμηνόπαυσης (WCRF International 2018). Σχετικά με τις διατροφικές συνήθειες, έχει φανεί πως το υπερβολικό βάρος, η παχυσαρκία και η αύξηση βάρους συνδέονται με τον καρκίνο του μαστού μετά την εμμηνόπαυση, αλλά όχι πριν την εμμηνόπαυση (Radimer et al. 2004) (Carmichael and Bates 2004). Πιο συγκεκριμένα, γυναίκες που αυξάνουν το βάρος τους κατά 20 κιλά ή περισσότερο κατά την ενηλικίωση διπλασιάζουν τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού (Vrieling et al. 2010). Επίσης, ο θηλασμός λειτουργεί ως προστατευτικός παράγοντας στην εμφάνιση καρκίνου του μαστού τόσο σε προεμμηνοπαυσιακές όσο και σε

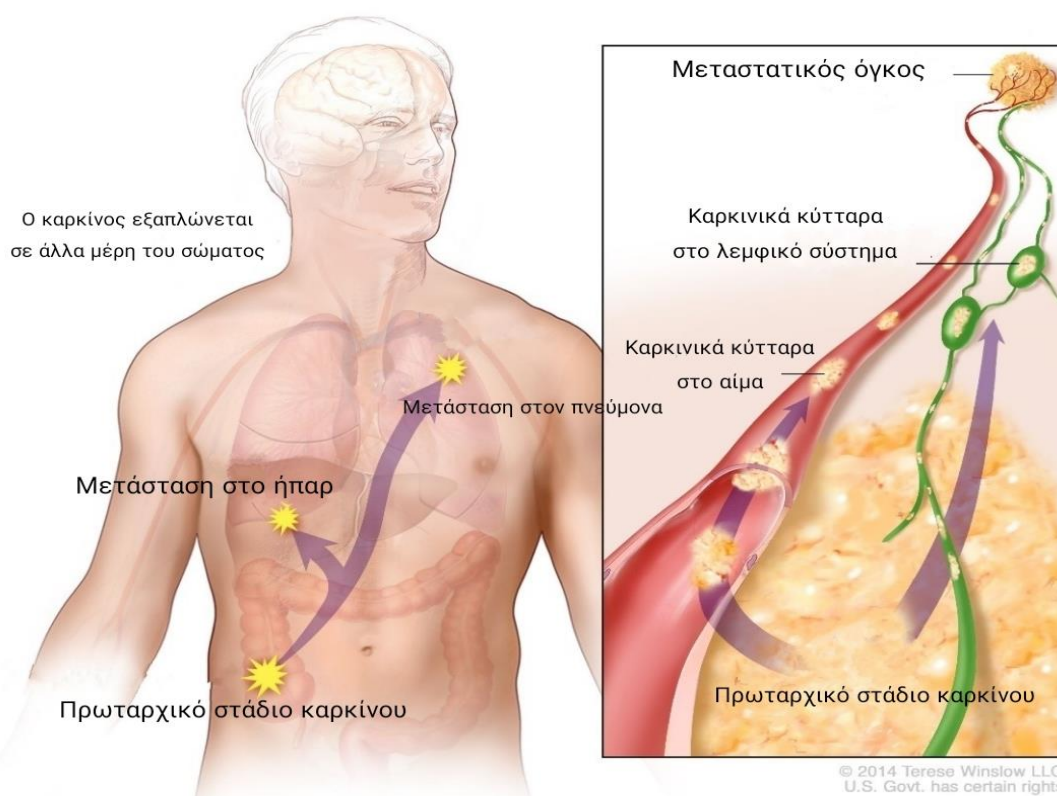
μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (WCRF International 2018). Επιπρόσθετα, έναν ακόμα βασικό τροποποιήσιμο και καθοριστικό παράγοντα αποτελεί η φυσικά ενεργή σωματική δραστηριότητα, η οποία μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο διαφόρων τύπων καρκίνου, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του μαστού (Rock et al. 2020). Η σωματική δραστηριότητα σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο μεταξύ γυναικών πριν και μετά την εμμηνόπαυση (WCRF International 2018). Μελέτες έχουν δείξει με συνέπεια ότι η μέτρια έως έντονη σωματική δραστηριότητα σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού, με αυτόν τον κίνδυνο να μειώνεται κατά περίπου 25% στις γυναίκες που είναι περισσότερο δραστήριες έναντι εκείνων που είναι λιγότερο δραστήριες (Chan et al. 2019) (Friedenreich 2011). Το σύγχρονο δυτικοποιημένο διατροφικό πρότυπο, πλούσιο σε κορεσμένα και trans λιπαρά, ελεύθερα σάκχαρα και τυποποιημένα τροφικά προϊόντα καθώς και η φυσική αδράνεια που χαρακτηρίζει τον σύγχρονο τρόπο ζωής, έχει φανεί ότι αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης νέων περιστατικών (Rock et al. 2020) (Kushi et al. 2012). Τα διατροφικά πρότυπα που περιλαμβάνουν φρούτα, λαχανικά, γαλακτοκομικά χαμηλά σε λιπαρά, ψάρια και περιορισμός στα κορεσμένα λιπαρά και τα κόκκινα και επεξεργασμένα κρέατα μπορεί να μειώσουν τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού (Dandamudi et al. 2018). Επίσης η αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ, επιδρά στα οιστρογόνα, ορμόνες που καταλαμβάνουν σημαντικό ρόλο στην αιτιοπαθογένεια της νόσου (Knight et al. 2017), (Hiatt and Bawol 1984), ενώ ταυτόχρονα η επίδραση του καπνίσματος παραμένει αμφιλεγόμενη, αν και υπάρχουν δεδομένα που υποδεικνύουν ότι η χρήση του καπνού σε νεότερη ηλικία αυξάνει τον κίνδυνο (Catsburg, Miller, and Rohan 2015). Τα τελευταία χρόνια, βαρύτητα έχει δοθεί στην έγκαιρη διάγνωση του καρκίνου του μαστού και στον επιτακτικό και αναγκαίο ρόλο της πρόληψης, (Sun et al. 2017), καθώς η τεράστια παγκόσμια επιβάρυνση του συγκεκριμένου τύπου καρκίνου καθιστά ακόμη και τις μικρές συσχετίσεις μεταξύ της διατροφής και της νόσου σημαντικές. Για τον λόγο αυτό, πλήθος βιβλιογραφικών αναφορών αποσκοπεί να εξετάσει την επίδραση του τρόπου ζωής και των διατροφικών συνηθειών στην πρωτογενή πρόληψη εμφάνισης νέων περιστατικών καρκίνου του μαστού στον γυναικείο ενήλικο πληθυσμό. Σκοπός της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι η συλλογή βιβλιογραφικών ερευνών, για την παρουσίαση των αποτελεσμάτων και συστάσεων σχετικά με την επίδραση των τροποποιήσιμων και μη τροποποιήσιμων παραγόντων του τρόπου ζωής με έμφαση στους τροποποιήσιμους παράγοντες και κυρίως της διατροφής, των διατροφικών προτύπων, της φυσικής δραστηριότητας και του γενικότερου τρόπου ζωής, στην πρόληψη του καρκίνου και συγκεκριμένα στην πρόληψη του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού στον ενήλικο γυναικείο πληθυσμό.



# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1<sup>ο</sup>

## 1.1 ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

Ως καρκινογένεση ορίζουμε την ανεξέλεγκτη κυτταρική ανάπτυξη που έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση ογκονιδίων ή/και την απενεργοποίηση γονιδίων που είναι υπεύθυνα για την καταστολή των όγκων, γνωστά και ως ογκοκατασταλτικά γονίδια (Sarkar et al., 2013). Τα καρκινικά κύτταρα μπορούν να εισβάλλουν σε κοντινούς ιστούς και έτσι η ανώμαλη κυτταρική διαίρεση να λάβει μεγάλη διάσταση. Εκτός από τους κοντινούς ιστούς του πρωταρχικού όγκου, τα κύτταρα αυτά μπορούν να εξαπλωθούν και σε άλλα μέρη του σώματος, όπως απεικονίζεται και στην Εικόνα 1 (National Cancer Institute, 2021).



Εικόνα 1: Απεικόνιση της μετάστασης των καρκινικών κυττάρων στα διάφορα μέρη του ανθρώπινου σώματος μέσω του αίματος ή του λεμφικού συστήματος (National Cancer Institute, 2021)

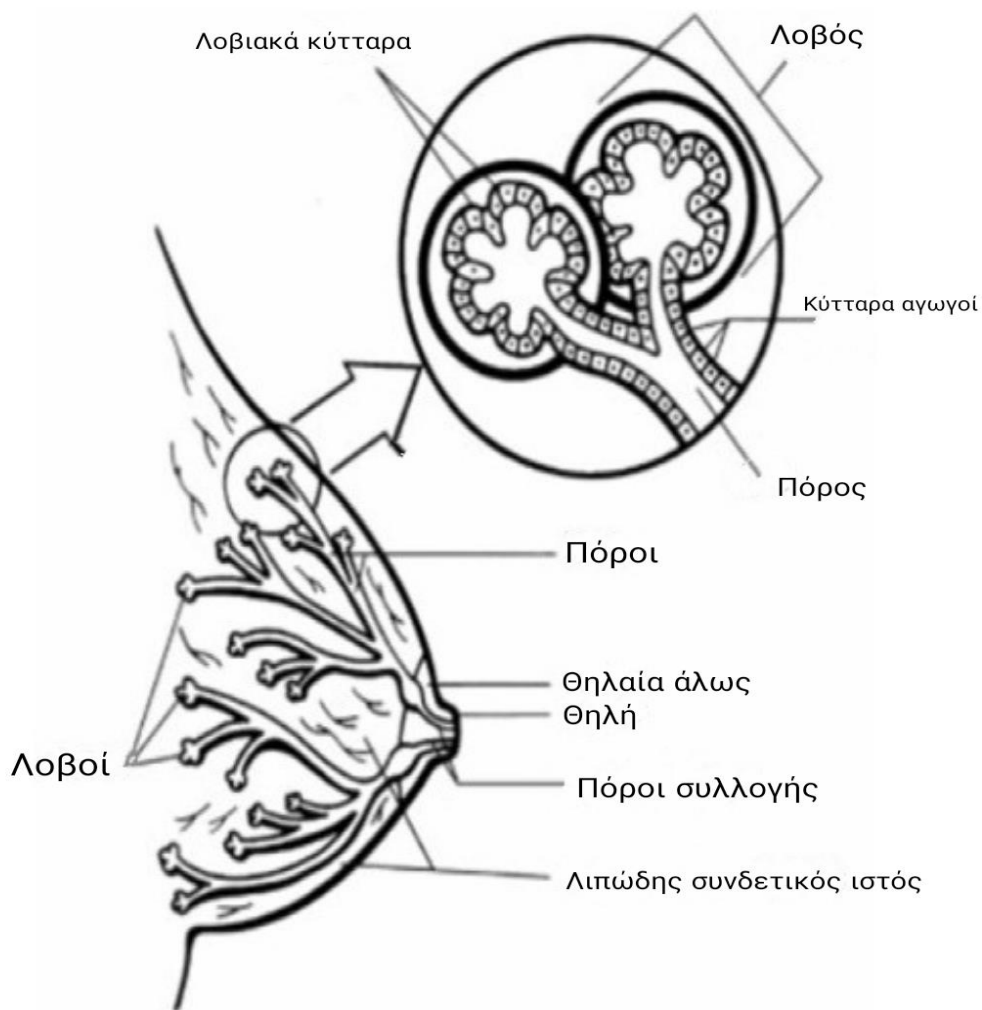
Πιο συγκεκριμένα, η μη ελεγχόμενη κυτταρική ανάπτυξη έχει ως αποτέλεσμα να αποκτήσουν τα κύτταρα μεταστατικές ιδιότητες. Ως μετάσταση περιγράφεται η εξάπλωση των καρκινικών κυττάρων από το σημείο του οργανισμού που σχηματίστηκαν για πρώτη φορά, σε ένα άλλο μέρος του σώματος. Στην κατάσταση αυτή, τα καρκινικά κύτταρα αποσπώνται από τον αρχικό όγκο που σχηματίστηκε και μέσω του αίματος ή του λεμφικού συστήματος, σχηματίζουν έναν νέο όγκο σε νέο όργανο ή ιστό του σώματος. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι ο νέος μεταστατικού τύπου καρκίνος, είναι ο ίδιος τύπος με τον πρωτοπαθή όγκο. Έτσι λοιπόν,

στην περίπτωση που για παράδειγμα ο καρκίνος του μαστού εξαπλωθεί στον πνεύμονα, τα καρκινικά κύτταρα στον πνεύμονα είναι καρκινικά κύτταρα του μαστού και όχι του οργάνου που πραγματοποιήθηκε η μετάσταση, δηλαδή του πνεύμονα (National Cancer Institute, 2021).

Ο καρκίνος περιλαμβάνει διάφορους τύπους ανάλογα με το όργανο ή το σύστημα οργάνων που θα σχηματιστεί ο πρωταρχικός όγκος. Οι πιο γνωστοί τύποι καρκίνου είναι το *καρκίνωμα* που ξεκινά από το δέρμα ή τους ιστούς που καλύπτουν τα εσωτερικά όργανα και το *σάρκωμα* που ξεκινά από τα οστά, τον χόνδρο, το λίπος, τους μύες, τα αιμοφόρα αγγεία ή οποιοδήποτε συνδετικό ή υποστηρικτικό ιστό του σώματος (National Cancer Institute, 2021). Τα καρκινικά κύτταρα είναι πολύ παρόμοια με τα κύτταρα του οργανισμού από τον οποίο προέρχονται και έχουν παρόμοια (αλλά όχι πανομοιότυπα) DNA και RNA. Αυτός είναι ο λόγος για τον οποίο δεν ανιχνεύονται πολύ συχνά από το ανοσοποιητικό σύστημα, ιδίως εάν είναι εξασθενημένο (Sharma GN, 2010). Τα καρκινικά κύτταρα σχηματίζονται από φυσιολογικά κύτταρα λόγω τροποποίησης/μετάλλαξης του DNA ή/και του RNA. Αυτές οι τροποποιήσεις/μεταλλάξεις μπορεί να συμβούν αυθόρμητα ή μπορεί να προκληθούν από άλλους παράγοντες όπως η ακτινοβολία, ιοί, βακτήρια και μύκητες, παράσιτα (λόγω φλεγμονής / ερεθισμού ιστών, θερμότητα, χημικές ουσίες στον αέρα, το νερό και τα τρόφιμα, μηχανικά τραυματισμός σε επίπεδο κυττάρων, ελεύθερες ρίζες, εξέλιξη και γήρανση του DNA και του RNA, κ.λπ. Όλα αυτά μπορούν να παράγουν μεταλλάξεις που μπορεί να ξεκινήσουν τον καρκίνο (Sharma GN, 2010). Ο καρκίνος αναπτύσσεται εάν το ανοσοποιητικό σύστημα δεν λειτουργεί σωστά ή/και η ποσότητα των κυττάρων που παράγονται είναι πολύ μεγάλη για να την εξαλείψει το ανοσοποιητικό σύστημα (Helmberg, A. 2010). Ο ρυθμός μεταλλάξεων DNA και RNA μπορεί να είναι πολύ υψηλός υπό ορισμένες συνθήκες όπως π. ανθυγιεινό περιβάλλον (λόγω ακτινοβολίας, χημικών ουσιών κ.λπ.) (American Cancer Society, 2020) , κακή διατροφή (ανθυγιεινό κυτταρικό περιβάλλον) (Margot New SEER Report, 2007), άτομα με γενετική προδιάθεση για μεταλλάξεις (Ershler W.B., 2005), και άτομα προχωρημένης ηλικίας (άνω των 80 ετών) (Mieszkowski M. R., 2010).

### **1.1.1 ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ**

Ο καρκίνος του μαστού αναφέρεται σε καρκίνους που προέρχονται από τον ιστό του μαστού, πιο συχνά από την εσωτερική επένδυση των γαλακτοφόρων αγωγών ή τους λοβούς που τροφοδοτούν τους πόρους με γάλα (Sharma GN, 2010). Ο μαστός αποτελείται από δύο κύριους τύπους ιστών, δηλαδή, αδενικούς ιστούς και στρωματικούς (υποστηρικτικούς) ιστούς. Οι αδενικοί ιστοί στεγάζουν τους αδένες που παράγουν γάλα (λοβούς) και τους πόρους (οι δίοδοι γάλακτος) ενώ οι στρωματικοί ιστοί περιλαμβάνουν λιπώδεις και ινώδεις συνδετικούς ιστούς του μαστού. Ο μαστός αποτελείται επίσης από ιστό λεμφικού ιστού-ανοσοποιητικού συστήματος που αφαιρεί τα κυτταρικά υγρά και τα απόβλητα (Imaginis, 2008).



Εικόνα 2: Η ανατομία του γυναικείου μαστού (Sharma GN, 2010)

## 1.2 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Υπάρχουν διάφοροι τύποι όγκων που μπορεί να αναπτυχθούν σε διαφορετικές περιοχές του μαστού. Οι περισσότεροι όγκοι είναι αποτέλεσμα καλοήθων (μη καρκινικών) αλλαγών εντός του μαστού. Για παράδειγμα, η ινοκυστική αλλαγή είναι μια μη καρκινική κατάσταση κατά την οποία οι γυναίκες αναπτύσσουν κύστες (συσσωρευμένα πακέτα υγρού), ίνωση (σχηματισμός συνδετικού ιστού σαν ουλή), εξογκώματα και περιοχές πάχυνσης, ευαισθησίας ή πόνου στο στήθος (American Cancer Society, 2009). Οι περισσότεροι καρκίνοι του μαστού ξεκινούν στα κύτταρα που καλύπτουν τους πόρους (καρκίνοι του πόρου). Μερικά ξεκινούν από τα κύτταρα που επενδύουν τους λοβούς (λοβιακούς καρκίνους), ενώ ένας μικρός αριθμός ξεκινά από τους άλλους ιστούς (Merck, 2008.).

Ο καρκίνος του μαστού είναι μια ετερογενής νόσος που ποικίλλει ανάλογα με τον μοριακό υπότυπο, την κλινική παθολογική εμφάνιση, την πρόγνωση και τη θεραπεία. Τα χαρακτηριστικά του όγκου και η ανταπόκριση στη θεραπεία ποικίλλουν ανάλογα με το στάδιο του όγκου, τον βαθμό όγκου και την έκφραση των διαφόρων υποδοχέων. Οι όγκοι ταξινομούνται ιστολογικά με βάση τη θετικότητα των υποδοχέων, η οποία περιλαμβάνει τον υποδοχέα οιστρογόνου (ER), τον υποδοχέα προγεστερόνης (PR) και τον υποδοχέα-2 του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (HER2) (Gershuni et al., 2016).

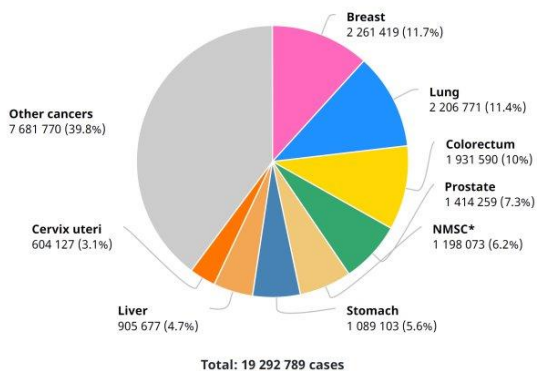
### **1.3 ΝΕΟΤΕΡΑ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ**

Ο καρκίνος κατατάσσεται ως μια από τις κύριες αιτίες θανάτου παγκοσμίως και σημαντικό εμπόδιο στην αύξηση του προσδόκιμου ζωής (Bray et al., 2021). Με βάση τις τελευταίες παγκόσμιες στατιστικές εκτιμήσεις της GLOBOCAN (Global Cancer Observatory), εκτιμάται ότι 19,3 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις καρκίνου (18,1 εκατομμύρια εξαιρουμένου του μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος) και σχεδόν 10,0 εκατομμύρια θάνατοι από καρκίνο (9,9 εκατομμύρια εξαιρουμένου του μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος) σημειώθηκαν το 2020 (UICC, 2020).

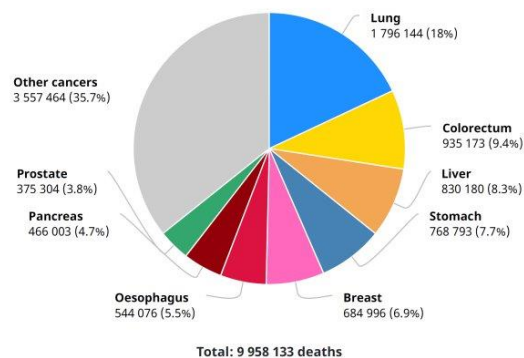
Παρακάτω στην Εικόνα 3 παρουσιάζονται τα τελευταία επιστημονικά δεδομένα για το 2020 με βάση τον Διεθνή Οργανισμό Έρευνας για τον Καρκίνο (IARC) και τον Παγκόσμιο Οργανισμού Υγείας (WHO) για την παγκόσμια εξάπλωση της νόσου, για όλους τους τύπους καρκίνου. Όπως φαίνεται, ο γυναικείος καρκίνος του μαστού έχει ξεπεράσει τον καρκίνο του πνεύμονα ως τον πιο συχνά διαγνωσμένο καρκίνο, με 2,3 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις (11,7%), ακολουθούμενος από τον καρκίνο του πνεύμονα (11,4%), του παχέος εντέρου (10,0%), του προστάτη (7,3%) και του στομάχου (5,6%). Ο καρκίνος του πνεύμονα παρέμεινε η κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο, με κατ' εκτίμηση 1,8 εκατομμύρια θανάτους (18%), ακολουθούμενος από καρκίνους του παχέος εντέρου (9,4%), του ήπατος (8,3%), του στομάχου (7,7%) και του γυναικείου μαστού (6,9%) (Sung H. et al., 2021).

# All cancers

Number of new cases in 2020, both sexes, all ages



Number of deaths in 2020, both sexes, all ages



International Agency for Research on Cancer



GLOBAL CANCER  
OBSERVATORY

#GCO  
#365

Εικόνα 3: Τα παγκόσμια ποσοστά των νέων περιπτώσεων καρκίνου και θανάτων από καρκίνο και για τα 2 φύλα και για όλες τις ηλικίες (IARC and WHO, 2020).

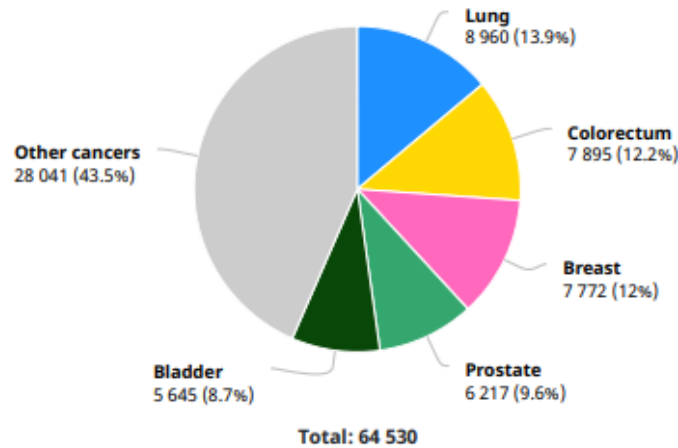
Η Διεθνής Υπηρεσία Έρευνας για τον Καρκίνο (IARC) εκτιμά ότι παγκοσμίως, 1 στους 5 ανθρώπους αναπτύσσει καρκίνο κατά τη διάρκεια της ζωής του, όπου 1 στους 8 άνδρες και 1 στις 11 γυναίκες πεθαίνουν από τη νόσο. Η γήρανση του πληθυσμού παγκοσμίως και οι παράγοντες κοινωνικοοικονομικού κινδύνου παραμένουν μεταξύ των πρωταρχικών παραγόντων που οδηγούν σε αυτήν την αύξηση (UICC, 2020). Η παγκόσμια επιβάρυνση του καρκίνου αναμένεται να αυξηθεί κατά 28,4 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις το 2040, δηλαδή αύξηση που ανταποκρίνεται στο 47% του ποσοστού για το 2020 (Global Cancer Statistics, 2020).

Όσο αφορά την χώρα μας, με βάση τις εκτιμήσεις της GLOBOCAN για το 2020, καταγράφηκαν 64.530 χιλιάδες νέες περιπτώσεις καρκίνου και 33.166 θάνατοι (UICC Greece, 2020). Όπως φαίνεται και από την Εικόνα 4, εκτός από τους άλλους τύπους καρκίνου που δεν αναφέρονται στο διάγραμμα, το επόμενο μεγαλύτερο ποσοστό σημειώνεται στα περιστατικά καρκίνου του πνεύμονα με 13,9%, ακολουθεί ο καρκίνος του ορθού με 12,2% και τρίτος κατά σειρά ο καρκίνος του μαστού με 12%.

# Greece

Source: Globocan 2020

Number of new cases in 2020, both sexes, all ages



Εικόνα 4: Ποσοστά νέων περιπτώσεων για καρκίνο το 2020 στην Ελλάδα ανά τύπο καρκίνου (IARS Greece, 2020)

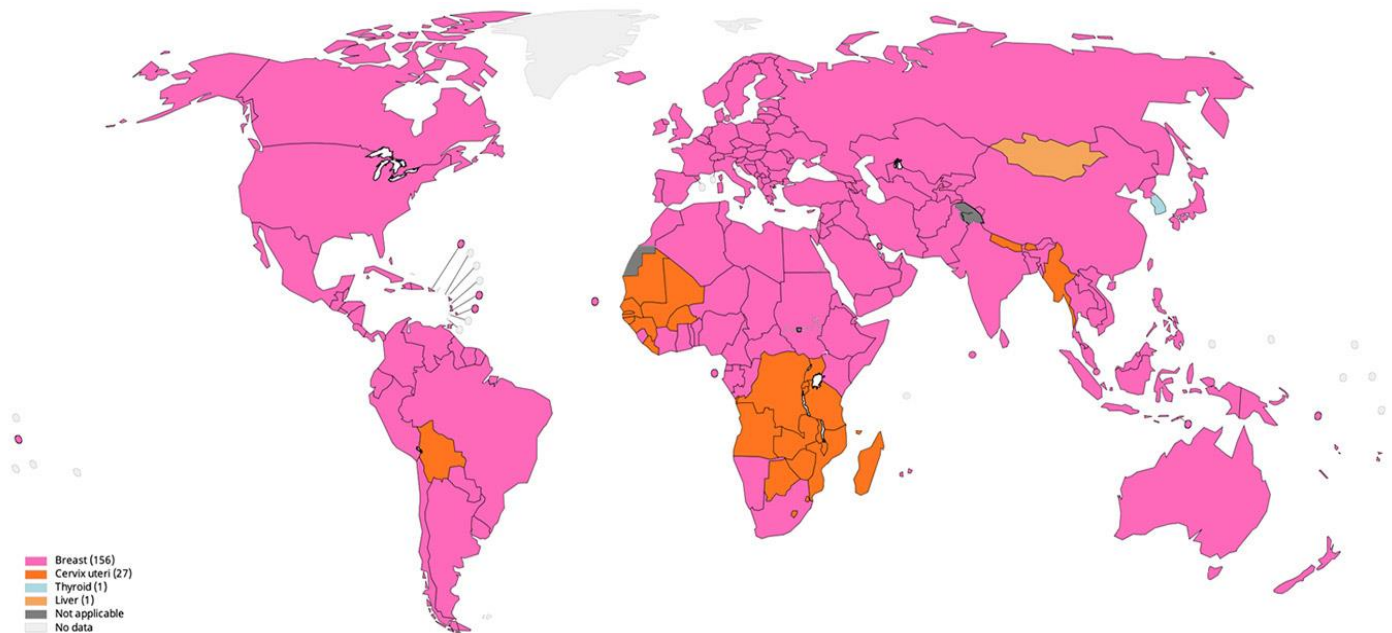
### 1.3.1 ΝΕΟΤΕΡΑ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Ο καρκίνος του μαστού είναι η πιο συχνά διαγνωσθείσα διηθητική κακοήθεια και η δεύτερη κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο στις γυναίκες (Lynch, et al., 2010), καθώς αντιπροσωπεύει 1 στους 4 καρκίνους που διαγιγνώσκονται στις στον γυναικείο πληθυσμό παγκοσμίως (UICC, 2020). Αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας, με 1.384.155 εκτιμώμενες νέες περιπτώσεις από μητρώα καρκίνου με βάση τον πληθυσμό το 2008 παγκοσμίως (Druesne-Pecollo et al., 2012). Κατά το χρονικό διάστημα από το 2012 έως το 2016, η συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού αυξήθηκε ελαφρά κατά 0,3% ετησίως, σε μεγάλο βαθμό λόγω της αύξησης των κυρίως θετικών ορμονοϋποδοχέων της νόσου. Αντίθετα, λόγω της εξέλιξης της ιατρικής επιστήμης και των νέων θεραπευτικών μέσων που χρησιμοποιούνται από την επιστημονική κοινότητα, το ποσοστό θνησιμότητας από καρκίνο του μαστού συνεχίζει να μειώνεται κατά 40% από το 1989 έως το 2017, ποσοστό που μπορεί να μεταφραστεί στην αποτροπή 375.900 θανάτων από καρκίνο του μαστού (DeSantis et al., 2019). Το 82% των περιπτώσεων του καρκίνου του μαστού έχει φανεί να καταγράφεται σε γυναίκες ηλικίας  $\geq 50$  ετών και το 90% των θανάτων συμβαίνουν σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα (DeSantis et al., 2019). Επιπλέον, η μέση ηλικία διάγνωσης του γυναικείου καρκίνου του μαστού είναι τα 62 έτη και είναι ελαφρώς μικρότερη για τις σκουρόχρωμες γυναίκες (60 έτη) από ότι για τις γυναίκες λευκού τύπου δέρματος (63 έτη) (Howlader N., et al., 2016). Από την άλλη πλευρά, η μέση ηλικία θανάτου από καρκίνο του μαστού είναι συνολικά 68 έτη και πιο συγκεκριμένα υπολογίζεται στα 70 έτη για τις



γυναίκες με λευκή επιδερμίδα και 63 έτη για τις γυναίκες με σκουρόχρωμη επιδερμίδα (Howlader N., et al., 2016)

Στην συνέχεια, η Εικόνα 5 δείχνει τους κορυφαίους τύπους καρκίνου για τον γυναικείο πληθυσμό ανά γεωγραφική περιοχή και για όλες τις ηλικιακές ομάδες, με βάση τις εκτιμήσεις της Διεθνούς Υπηρεσίας Έρευνας για τον Καρκίνο (IARC) και τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO) για το 2018. Με ροζ σκιαγραφούνται οι γεωγραφικές περιοχές που έχουν τα περισσότερα περιστατικά καρκίνου του μαστού, με σκούρο πορτοκαλί όσες έχουν τα περισσότερα περιστατικά για καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, με ανοιχτό μπλε οι καρκίνοι του θυροειδούς αδένα, με ανοιχτό πορτοκαλί τα περιστατικά καρκίνου του ήπατος και με ανοιχτό και σκούρο γκρι οι περιοχές για τις οποίες δεν υπάρχουν δεδομένα. Παρατηρούμε ότι σχεδόν όλος ο γεωγραφικός χάρτης είναι σκιαγραφημένος με ροζ χρώμα και άρα διαπιστώνουμε ότι οι περισσότερες περιπτώσεις γυναικείου καρκίνου παγκοσμίως αφορούν τον καρκίνο του μαστού.



Εικόνα 5: Κορυφαίοι τύποι καρκίνου για τον γυναικείο πληθυσμό ανά γεωγραφική περιοχή και για όλες τις ηλικιακές ομάδες (UICC, 2021).

## 1.4 ΤΥΠΟΙ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Οι πιο συχνοί τύποι καρκίνου του μαστού που εμφανίζονται στον ενήλικο γυναικείο πληθυσμό αποτελούν οι εξής:

- **Lobular carcinoma in situ (LCIS, λοβιακή νεοπλασία):** Ο όρος "in situ" αναφέρεται στον καρκίνο που δεν έχει εξαπλωθεί πέρα από την περιοχή όπου αναπτύχθηκε αρχικά. Το LCIS είναι μια απότομη αύξηση του αριθμού των κυττάρων μέσα στους γαλακτοφόρους αδένες (λοβούς) του μαστού.
- **Πορροικό καρκίνωμα in situ (DCIS):** Το DCIS, ο πιο κοινός τύπος μη διηθητικού καρκίνου του μαστού, περιορίζεται στους πόρους του μαστού.
- **Διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα (ILC):** Το ILC είναι επίσης γνωστό ως διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα. Το ILC ξεκινά από τους γαλακτοφόρους αδένες (λοβούς) του μαστού, αλλά συχνά εξαπλώνεται (μεταστατίζει) σε άλλες περιοχές του σώματος. Το ILC ευθύνεται για το 10% έως 15% των καρκίνων του μαστού.
- **Διηθητικό καρκίνωμα του πόρου (IDC):** Το IDC είναι επίσης γνωστό ως διηθητικό καρκίνωμα του πόρου. Το IDC ξεκινά από τους γαλακτοφόρους πόρους του μαστού και διεισδύει στο τοίχωμα του πόρου, εισβάλλοντας στον λιπώδη ιστό του μαστού και πιθανώς σε άλλες περιοχές του σώματος. Το IDC είναι ο πιο κοινός τύπος καρκίνου του μαστού, που αντιπροσωπεύει το 80% των διαγνώσεων καρκίνου του μαστού (Sharma GN, 2010).

Τα **μη διηθητικά καρκινικά κύτταρα του μαστού** που περιορίζονται στους πόρους και δεν εισβάλλουν στους γειτονικούς λιπώδεις και συνδετικούς ιστούς του μαστού. Το καρκίνωμα του πόρου in situ (DCIS) είναι η πιο κοινή μορφή μη διηθητικού καρκίνου του μαστού (90%). Το λοβιακό καρκίνωμα in situ (LCIS) είναι λιγότερο συχνό και θεωρείται δείκτης για αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Αντίστοιχα, **διηθητικά** ονομάζονται τα κύτταρα **καρκίνου του μαστού** που διαπερνούν τον πόρο και το λοβιακό τοίχωμα και εισβάλλουν στους περιβάλλοντες λιπώδεις και συνδετικούς ιστούς του μαστού (Sharma GN, 2010).

Από την άλλη πλευρά, οι λιγότερο συχνά εμφανιζόμενοι τύποι καρκίνου του μαστού που εμφανίζονται στον ενήλικο γυναικείο πληθυσμό αποτελούν οι εξής:

- **Μυελικό καρκίνωμα :** Το μυελικό καρκίνωμα είναι ένας διηθητικός καρκίνος του μαστού που σχηματίζει ένα διακριτό όριο μεταξύ ιστού όγκου και φυσιολογικού ιστού. Μόνο το 5% των καρκίνων του μαστού είναι μυελικό καρκίνωμα.
- **Ανταρσία καρκίνωμα :** Ονομάζεται επίσης *κολλοειδές καρκίνωμα* , το αντάρτικο καρκίνωμα είναι ένας σπάνιος καρκίνος του μαστού που σχηματίζεται από τα καρκινικά κύτταρα που παράγουν βλέννα. Οι



γυναίκες με εξεγερμένο καρκίνωμα έχουν γενικά καλύτερη πρόγνωση από τις γυναίκες με πιο συνηθισμένους τύπους διηθητικού καρκινώματος.

- **Σωληναριακό καρκίνωμα :** Τα σωληναριακά καρκινώματα είναι ένας ειδικός τύπος διηθητικού (διηθητικού) καρκινώματος του μαστού. Οι γυναίκες με σωληναριακό καρκίνωμα έχουν γενικά καλύτερη πρόγνωση από τις γυναίκες με πιο συνηθισμένους τύπους διηθητικού καρκινώματος. Τα σωληναριακά καρκινώματα αντιπροσωπεύουν περίπου το 2% των διαγνώσεων καρκίνου του μαστού.

- **Φλεγμονώδης καρκίνος του μαστού:** Ο φλεγμονώδης καρκίνος του μαστού είναι η εμφάνιση φλεγμονωδών μαστών (κόκκινων και θερμών) με λακκάκια και/ή παχιές ραβδώσεις που προκαλούνται από καρκινικά κύτταρα που φράζουν τα λεμφικά αγγεία ή τα κανάλια στο δέρμα πάνω από το στήθος. Αν και ο φλεγμονώδης καρκίνος του μαστού είναι σπάνιος (αποτελεί μόνο το 1% των καρκίνων του μαστού), είναι εξαιρετικά γρήγορα αναπτυσσόμενος.

- **Νόσος Paget της θηλής:** Μια σπάνια μορφή καρκίνου του μαστού που ξεκινά από τους γαλακτοφόρους πόρους και εξαπλώνεται στο δέρμα της θηλής και της θηλής, η νόσος του Paget της θηλής αντιπροσωπεύει μόνο περίπου το 1% των καρκίνων του μαστού.

- **Phylloides όγκος:** Οι όγκοι των φυλλοειδών μπορεί να είναι είτε καλοήθεις (μη καρκινικοί) είτε κακοήθεις (καρκινικοί). Οι όγκοι Phylloides αναπτύσσονται στους συνδετικούς ιστούς του μαστού και μπορούν να αντιμετωπιστούν με χειρουργική αφαίρεση. Οι όγκοι Phylloides είναι πολύ σπάνιοι. λιγότερες από 10 γυναίκες πεθαίνουν από αυτόν τον τύπο καρκίνου του μαστού κάθε χρόνο στις Ηνωμένες Πολιτείες

(Fayed L, 2009 , Stephan P. Mucinous, 2008, Lynch, B. M et. al, 2010).

## **1.5 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ**

Ο καρκίνος μπορεί να επηρεάσει οποιονδήποτε άνθρωπο, αλλά μερικοί διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο από άλλους. Αν και ορισμένες αιτίες που συμβάλλουν στον καρκίνο, όπως οι κληρονομικοί παράγοντες, είναι σταθερές και μη τροποποιήσιμες, μια σειρά από τροποποιήσιμους τρόπους ζωής και περιβαλλοντικούς παράγοντες επηρεάζουν επίσης τον κίνδυνο καρκίνου (World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research , 2018) (International Agency for Research on Cancer, 2012). Αυτοί οι παράγοντες μπορεί να έχουν ισχυρή επίδραση στον κίνδυνο καρκίνου, γι' αυτό πολλές περιπτώσεις καρκίνου μπορούν να

προληφθούν. Μεταξύ 30 και 50 τοις εκατό όλων των περιπτώσεων καρκίνου εκτιμάται ότι μπορούν να προληφθούν (WHO, 2017).

Οι πιο καθιερωμένοι παράγοντες κινδύνου για καρκίνο του μαστού συνοψίζονται στους παρακάτω Πίνακες:

Σχετικός κίνδυνος	Παράγοντας
>4.0	Ηλικία (65+ έναντι <65 ετών, αν και ο κίνδυνος αυξάνεται σε όλες τις ηλικίες μέχρι την ηλικία των 80 ετών)
	Άτυπη υπερπλασία
	Λοβιακό καρκίνωμα in situ
	Παθολόγες γενετικές παραλλαγές (π.χ. BRCA1, BRCA2, PALB2, TP53)
2.1-4.0	Καρκίνωμα του πόρου in situ
	Υψηλά επίπεδα ενδογενών ορμονών (μεταεμμηνόπαυσιακή)
	Υψηλή δόση ακτινοβολίας στο στήθος (π.χ. θεραπεία λεμφώματος Hodgkin)
	Μαστογραφικά πυκνοί μαστοί
1.1-2.0	Δύο ή περισσότεροι συγγενείς πρώτου βαθμού με καρκίνο του μαστού
	Κατανάλωση αλκοόλ
	Πρώιμη εμμηναρχή (<11 ετών)
	Υπερβολικό σωματικό βάρος
	Υψηλά επίπεδα ενδογενούς οιστρογόνου ή τεστοστερόνης (προεμμηνόπαυσιακή)
	Ύστερη ηλικία στην πρώτη πλήρη εγκυμοσύνη (>30 ετών)
	Ύστερη εμμηνόπαυση (≥55 ετών)
	Καθόλου θηλασμός σε κανένα παιδί
	Πρόωροι τοκετοί
	Ένας συγγενής πρώτου βαθμού με καρκίνο του μαστού
	Παχυσαρκία (μεταεμμηνόπαυσιακή)
	Προσωπικό ιστορικό καρκίνου των ωοθηκών ή του ενδομητρίου
	Φυσική αδράνεια
	Πρόσφατη και μακροχρόνια χρήση ορμονοθεραπείας εμμηνόπαυσης που περιέχει οιστρογόνα και προγεστίνη
	Πρόσφατη χρήση ορμονικών αντισυλληπτικών
Αύξηση βάρους στην ενήλικη ζωή	
Υψηλό ανάστημα	

Μη Τροποποιήσιμοι	Τροποποιήσιμοι
Γυναικείο φύλο	Κακή διατροφή – Παχυσαρκία
Ηλικία (>45 ετών)	Κατανάλωση αλκοόλ
Οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού	Κάπνισμα
Γενετικές αλλαγές (γονίδια, μεταλλάξεις κα.)	Έλλειψη φυσικής δραστηριότητας
Προηγούμενη έκθεση στήθους σε ακτινοβολία	Όχι θηλασμός παιδιών
Προσωπικό ιστορικό καρκίνου του μαστού	Μη απόκτηση παιδιών στην ζωή
Φυλή και Εθνικότητα	Ορμονοθεραπεία μετά την εμμηνόπαυση
Πυκνότητα μαστικού ιστού	Αντισυλληπτική θεραπεία από το στόμα
Λοβοειδές καρκίνωμα in situ (LCIS)	
Εμμηνορρησιακοί κύκλοι (πρώρη εμμηναρχή, αργοπορημένη εμμηνόπαυση)	

Υπολογίζεται ότι περίπου το ένα τρίτο των μετεμμηνόπαυσιακών καρκίνων του μαστού συνδέεται με δυνητικά τροποποιήσιμους παράγοντες, όπως η μετεμμηνόπαυσιακή παχυσαρκία, η σωματική αδράνεια, η χρήση συνδυασμένων ορμονών οιστρογόνων και προγεστερόνης της εμμηνόπαυσης, η κατανάλωση αλκοόλ και όχι ο θηλασμός (Tamimi et al., 2016). Πολλοί παράγοντες κινδύνου (πρώιμη εμμηναρχή, όψιμη εμμηνόπαυση, παχυσαρκία και χρήση ορμονών) επηρεάζουν την έκθεση του ιστού του μαστού σε ορμόνες κατά τη διάρκεια της ζωής του. Οι ορμόνες πιστεύεται ότι επηρεάζουν τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού αυξάνοντας την κυτταρική διαίρεση, αυξάνοντας έτσι την πιθανότητα βλάβης του DNA, καθώς και προάγοντας την ανάπτυξη του καρκίνου (Labrèche et al., 2020). Παρόλο που οι εκθέσεις που επηρεάζουν τον κίνδυνο συσσωρεύονται σε όλη τη διάρκεια της ζωής μιας γυναίκας, η έρευνα προτείνει ότι η έκθεση στην πρώιμη ζωή κατά την ανάπτυξη του μαστού μπορεί να είναι ιδιαίτερα κρίσιμη (Dall GV, Britt KL., 2017). Οι γυναίκες (και οι άνδρες) με οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού, ειδικά σε συγγενείς πρώτου βαθμού (γονέας, παιδί ή αδερφό), διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για τη νόσο. Σε σύγκριση με γυναίκες χωρίς οικογενειακό ιστορικό, ο κίνδυνος καρκίνου του μαστού είναι περίπου 1,5 φορές υψηλότερος για τις γυναίκες με μία προσβεβλημένη γυναίκα συγγενή πρώτου βαθμού και 2-4 φορές υψηλότερο για τις γυναίκες

με περισσότερους από έναν συγγενείς πρώτου βαθμού (Manuscript & Onlinefirst, 2017) Kharazmi et al., 2014) (Group et al., 2001). Ένα οικογενειακό ιστορικό καρκίνου των ωοθηκών και ίσως του παγκρέατος ή του προστάτη σχετίζεται επίσης με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού (Hopper et al., 2013) , (Beebe-dimmer et al., 2015), (Labrèche et al., 2020). Επιπλέον, οι κληρονομικές παθογόνες (προκαλούμενες ασθένειες) γενετικές παραλλαγές στα γονίδια BRCA1 και BRCA2, τα πιο καλά μελετημένα γονίδια ευαισθησίας στον καρκίνο του μαστού, αντιπροσωπεύουν το 5%-10% όλων των γυναικείων καρκίνων μαστού και το 15%-20% όλων των οικογενών καρκίνων του μαστού (Tung et al., 2016), (Turnbull & Rahman, 2008).

Η παρούσα διπλωματική εργασία εστιάζει στην ανάλυση των τροποποιήσιμων παραγόντων τρόπου ζωής και συσχετίσεις με τον καρκίνο του μαστού, για τους οποίους θα γίνει συνοπτική αναφορά στο παρόν κεφάλαιο και λεπτομερής ανάλυση στα επόμενα κεφάλαια της βιβλιογραφικής αυτής ανασκόπησης. Έτσι λοιπόν ορισμένοι τροποποιήσιμοι παράγοντες του τρόπου ζωής που συμβάλλουν στον αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού είναι οι εξής:

#### - **Υπερβολικό σωματικό βάρος και Παχυσαρκία**

Ο μετεμμηνοπαυσιακός κίνδυνος καρκίνου του μαστού HR+ είναι περίπου 1,5-2 φορές υψηλότερος σε γυναίκες που είναι υπέρβαρες ή παχύσαρκες (Jiralerspong & Goodwin, 2016). Ακόμη και εντός του φυσιολογικού εύρους του ΔΜΣ (18,5-24,9), τα υψηλότερα επίπεδα σωματικού λίπους σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού μετά την εμμηνόπαυση (Iyengar et al., 2019). Αντίθετα, μελέτες έχουν βρει ότι το υπερβολικό σωματικό βάρος προστατεύει από τον προεμμηνοπαυσιακό καρκίνο του μαστού (Nelson et al., 2012).

#### - **Φυσική αδράνεια**

Οι γυναίκες που κάνουν τακτική σωματική δραστηριότητα έχουν 10% - 20% χαμηλότερο κίνδυνο για καρκίνο του μαστού σε σύγκριση με τις γυναίκες που είναι αδρανείς, με μεγαλύτερη μείωση του κινδύνου που σχετίζεται με αυξανόμενα επίπεδα δραστηριότητας (McTiernan et al., 2019), (Kerr et al., 2017), (Moore et al., 2016).

#### - **Διατροφή**

Πολυάριθμες μελέτες έχουν εξετάσει τη σχέση μεταξύ της κατανάλωσης τροφίμων (συμπεριλαμβανομένων των λιπαρών, των φυτικών ινών, της σόγιας, των γαλακτοκομικών, του κρέατος και των φρούτων και λαχανικών) και του καρκίνου του μαστού με ανάμεικτα αποτελέσματα. Η επίδραση της διαίτας στον κίνδυνο καρκίνου του μαστού παραμένει ένας ενεργός τομέας έρευνας, με τις μελέτες να επικεντρώνονται ιδιαίτερα

στον χρόνο έκθεσης, στα συγκεκριμένα διατροφικά συστατικά και στις διαφορές κινδύνου ανάλογα με την κατάσταση του υποδοχέα ορμονών όγκου (Labrèche et al., 2020).

#### - **Αλκοόλ**

Πολυάριθμες μελέτες έχουν επιβεβαιώσει ότι η κατανάλωση αλκοόλ αυξάνει τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού στις γυναίκες κατά περίπου 7%-10% για κάθε 10 γραμμάρια (περίπου ένα ποτό) αλκοόλ που καταναλώνεται την ημέρα κατά μέσο όρο (Liu et al., 2015).

#### - **Καπνός**

Η συσσωρευμένη έρευνα δείχνει ότι το κάπνισμα μπορεί να αυξήσει ελαφρώς τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού, ιδιαίτερα το μακροχρόνιο, βαρύ κάπνισμα και μεταξύ των γυναικών που ξεκινούν το κάπνισμα πριν από την πρώτη τους εγκυμοσύνη (Gram et al., 2019). Ορισμένες μελέτες δείχνουν ότι το παθητικό κάπνισμα μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο, ιδιαίτερα όταν η έκθεση συμβαίνει στην παιδική ηλικία και για τον προεμμηνοπαυσιακό καρκίνο του μαστού (Macacu et al., 2015).

#### - **Θηλασμός**

Ο θηλασμός μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού, ιδιαίτερα εάν έχετε τα παιδιά σας όταν είστε νεότεροι. Όσο περισσότερο θηλάζετε τόσο περισσότερο μειώνεται ο κίνδυνος. Δεν είναι απολύτως σαφές γιατί συμβαίνει αυτό. Αλλά ο μειωμένος κίνδυνος μπορεί να οφείλεται στο ότι οι ωοθήκες δεν παράγουν ωάρια τόσο συχνά κατά τη διάρκεια του θηλασμού (Cancer Research UK, 2020).

## **1.6 ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ**

Διαφορετικοί άνθρωποι έχουν διαφορετικά συμπτώματα καρκίνου του μαστού. Μερικοί άνθρωποι δεν έχουν καθόλου σημεία ή συμπτώματα. Πολλές παθήσεις μπορεί να προκαλέσουν εξογκώματα στο στήθος, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου. Αλλά τα περισσότερα εξογκώματα στο στήθος προκαλούνται από άλλες ιατρικές παθήσεις (Centers for Disease Control and Prevention, 2021).

Μερικά προειδοποιητικά σημάδια καρκίνου του μαστού είναι:

- Νέο εξόγκωμα στο στήθος ή στη μασχάλη
- Πάχυνση ή πρήξιμο μέρους του μαστού.
- Ερεθισμός ή λακκάκια στο δέρμα του μαστού.
- Ερυθρότητα ή ξεφλούδισμα του δέρματος στην περιοχή της θηλής ή στο στήθος.
- Τράβηγμα της θηλής ή πόνος στην περιοχή της θηλής.
- Εκκρίσεις από τη θηλή εκτός από το μητρικό γάλα, συμπεριλαμβανομένου του αίματος.

- Οποιαδήποτε αλλαγή στο μέγεθος ή το σχήμα του μαστού.
- Πόνος σε οποιαδήποτε περιοχή του μαστού.

Ο πόνος στο στήθος μπορεί να είναι σύμπτωμα καρκίνου. Εάν έχετε συμπτώματα που σας ανησυχούν, φροντίστε να επισκεφθείτε αμέσως το γιατρό σας.

(Centers for Disease Control and Prevention, 2021).

## 1.7 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Στη φροντίδα του καρκίνου, γιατροί που ειδικεύονται σε διαφορετικούς τομείς θεραπείας του καρκίνου, όπως η χειρουργική, η ακτινολογική ογκολογία και η ιατρική ογκολογία, συνεργάζονται με ακτινολόγους και παθολόγους για να δημιουργήσουν το συνολικό σχέδιο θεραπείας ενός ασθενούς. Αυτό ονομάζεται διεπιστημονική ομάδα. Οι ομάδες φροντίδας του καρκίνου περιλαμβάνουν μια ποικιλία άλλων επαγγελματιών υγείας, όπως βοηθούς γιατρούς, νοσηλευτές, ογκολογικούς νοσηλευτές, κοινωνικούς λειτουργούς, φαρμακοποιούς, συμβούλους, διατροφολόγους και άλλους. Η βιολογία και η συμπεριφορά του καρκίνου του μαστού επηρεάζει το σχέδιο θεραπείας. Μερικοί όγκοι είναι μικρότεροι αλλά αναπτύσσονται γρήγορα, ενώ άλλοι είναι μεγαλύτεροι και αναπτύσσονται αργά. Παρόλο που η ομάδα φροντίδας του καρκίνου του μαστού θα προσαρμόσει ειδικά τη θεραπεία για κάθε ασθενή, υπάρχουν ορισμένα γενικά βήματα για τη θεραπεία του πρώιμου σταδίου και του τοπικά προχωρημένου καρκίνου του μαστού. Τόσο για το DCIS όσο και για τον διηθητικό καρκίνο του μαστού σε πρώιμο στάδιο, οι γιατροί γενικά συνιστούν χειρουργική επέμβαση για την αφαίρεση του όγκου. Για μεγαλύτερους καρκίνους ή αυτούς που αναπτύσσονται πιο γρήγορα, οι γιατροί μπορεί να συστήσουν συστηματική θεραπεία με χημειοθεραπεία ή ορμονική θεραπεία πριν από τη χειρουργική επέμβαση, που ονομάζεται νεοεπικουρική θεραπεία (Cancer. Net, 2020).

Η συστηματική θεραπεία είναι η χρήση φαρμάκων για την καταστροφή των καρκινικών κυττάρων. Τα φάρμακα κυκλοφορούν στο σώμα και ως εκ τούτου μπορούν να φτάσουν στα καρκινικά κύτταρα σε όλο το σώμα.

Οι τύποι συστηματικών θεραπειών που χρησιμοποιούνται για τον καρκίνο του μαστού περιλαμβάνουν:

- Χημειοθεραπεία
- Ορμονική θεραπεία
- Στοχευμένη θεραπεία
- Ανοσοθεραπεία

(Cancer. Net, 2020 – NHS, 2019)

Γενικότερα, η επιλογή της κατάλληλης θεραπείας γίνεται όταν λαμβάνονται υπόψη το στάδιο και ο βαθμός του καρκίνου στον μαστικό αδένα, το στάδιο της εμμηνόπαυσης της γυναίκας και η γενικότερη υγεία του ατόμου (NHS, 2019). Επίσης, μετά από την χειρουργική επέμβαση, το επόμενο βήμα στη διαχείριση του καρκίνου του μαστού σε πρώιμο στάδιο είναι να μειωθεί ο κίνδυνος υποτροπής και να απαλλαγούμε από τυχόν εναπομείναντα καρκινικά κύτταρα στο σώμα. Αυτά τα καρκινικά κύτταρα δεν μπορούν να ανιχνευθούν με τις τρέχουσες δοκιμές, αλλά πιστεύεται ότι είναι υπεύθυνα για την επανεμφάνιση του καρκίνου, καθώς μπορούν να αναπτυχθούν με την πάροδο του χρόνου. Η θεραπεία που χορηγείται μετά την επέμβαση ονομάζεται «επικουρική θεραπεία». Οι επικουρικές θεραπείες μπορεί να περιλαμβάνουν ακτινοθεραπεία, χημειοθεραπεία, στοχευμένη θεραπεία ή/και ορμονική θεραπεία.

(Cancer. Net, 2020)

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2<sup>ο</sup>**

### **2.1 Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΣΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ**

Τουλάχιστον το 18% όλων των καρκίνων και περίπου το 16% των θανάτων από καρκίνο στις ΗΠΑ σχετίζονται με το υπερβολικό σωματικό βάρος, τη σωματική αδράνεια, την κατανάλωση αλκοόλ ή/και την κακή διατροφή (Rock et al., 2020). Η καρκινογένεση περιλαμβάνει μια παρατεταμένη συσσώρευση τραυματισμών σε πολλά διαφορετικά βιολογικά επίπεδα και περιλαμβάνει τόσο γενετικές όσο και βιοχημικές αλλαγές στα κύτταρα. Σε καθένα από αυτά τα επίπεδα, υπάρχουν πολλές δυνατότητες παρέμβασης προκειμένου να αποτραπεί, να επιβραδυνθεί ή ακόμα και να σταματήσει η σταδιακή πορεία των υγιών κυττάρων προς την κακοήθεια (Abdulla M., Gruber P., 2000). Η διατροφή μπορεί να επηρεάσει σημαντικά την υγεία, ενώ ο θερμιδικός περιορισμός και η νηστεία έχουν πιθανά οφέλη για την πρόληψη ασθενειών και τη μακροζωία. Υπάρχουν ισχυρές επιδημιολογικές συσχετίσεις μεταξύ της παχυσαρκίας και του καρκίνου, ενώ η υγιεινή διατροφή μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο πολλών τύπων καρκίνου (Mittelman, 2020).

### **2.2 Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΣΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ**

Ορισμένοι παράγοντες του τρόπου ζωής και του περιβάλλοντος παίζουν σημαντικό ρόλο στον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού και ένας από τους βασικότερους τροποποιήσιμους παράγοντες, όπως προαναφέρθηκε στον πίνακα χ, που εμπλέκονται άμεσα στην ανάπτυξη του κινδύνου είναι η διατροφή (Jevtic M et al., 2010). Η σωστή διατροφή είναι ένας σημαντικός παράγοντας που παίζει καθοριστικό ρόλο στην πρόληψη και έκβαση της νόσου (American Cancer Society, 2018). Μέχρι στιγμής, οι μόνοι καλά τεκμηριωμένοι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τη διατροφή και τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού είναι η παχυσαρκία και η κατανάλωση αλκοόλ. Μια υγιεινή διατροφή αποσκοπεί να βοηθήσει στην απόκτηση και διατήρηση ενός υγιούς βάρους σώματος. Όπως θα αναλυθεί και στην συνέχεια, το υπερβάλλον βάρος σώματος και η παχυσαρκία αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Αυτό που είναι λιγότερο σαφές είναι η σχέση μεταξύ του κινδύνου καρκίνου του μαστού και οποιουδήποτε τύπου τροφής. Πολλές μελέτες σχετικά με τα τρόφιμα και τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού είχαν διαφορετικά αποτελέσματα, αλλά όχι ξεκάθαρες απαντήσεις κάτι που οφείλεται σε μεθοδολογικά θέματα π.χ. ετερογένεια των μελετών, μικρό δείγμα κλπ και στην έλλειψη μακροχρόνιων μελετών (BreastCancer.Org, 2020). Αυτό που είναι ξεκάθαρο είναι ότι καμία τροφή ή τύπος διαίτας δεν μπορεί να αποτρέψει ολοκληρωτικά τον καρκίνο

του μαστού. Ωστόσο, ορισμένες τροφές μπορούν να συμβάλλουν, ώστε το ανθρώπινο σώμα να παραμένει όσο πιο υγιές μπορεί, να ενισχύσουν επίσης το ανοσοποιητικό σύστημα και να βοηθήσουν να διατηρηθεί ο κίνδυνος όσο το δυνατόν χαμηλότερος (American Cancer Society, 2018).

Στο παρόν κεφάλαιο θα πραγματοποιηθεί αναλυτική περιγραφή όλων των διαθέσιμων δεδομένων σχετικά με το πως η διατροφή και το υπερβάλλον βάρος συμβάλλουν στην ανάπτυξη του καρκίνου του μαστού ανάλογα με την εμμηνοπαυσιακή κατάσταση των γυναικών, τους μηχανισμούς που εμπλέκονται στην σχέση αυτή καθώς και ο ρόλος των τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου τόσο ως προς την σπουδαιότητα όσο και ως προς την δράση τους στην επιδημία του καρκίνου του μαστού στον ενήλικο γυναικείο πληθυσμό.

### **2.2.1 ΥΠΕΡΒΑΛΛΟΝ ΒΑΡΟΣ, ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΚΑΙ ΑΥΞΗΜΕΝΟ ΠΟΣΟΣΤΟ ΛΙΠΟΥΣ ΣΩΜΑΤΟΣ ΩΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ**

Το υπερβολικό βάρος και η παχυσαρκία, που γενικά αξιολογούνται με διάφορα ανθρωπομετρικά μέτρα, συμπεριλαμβανομένου του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) και της περιφέρειας μέσης, είναι πλέον πιο διαδεδομένα από ποτέ. Η αύξηση του ποσοστού των ενηλίκων που κατηγοριοποιούνται ως παχύσαρκοι έχει παρατηρηθεί τόσο σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος όσο και σε χώρες υψηλού εισοδήματος (American Institute for Cancer Research, 2018). Το 2016, εκτιμάται ότι 1,97 δισεκατομμύρια ενήλικες και πάνω από 338 εκατομμύρια παιδιά και έφηβοι σε όλο τον κόσμο κατηγοριοποιήθηκαν ως υπέρβαροι ή παχύσαρκοι (NCD Risk Factor Collaboration, 2017). Το υπερβολικό βάρος και η παχυσαρκία έχουν συνδεθεί με μια σειρά από άλλες χρόνιες ασθένειες, συμπεριλαμβανομένων των καρδιαγγειακών παθήσεων, του διαβήτη και άλλων μεταβολικών διαταραχών. Η υπερβολική ενέργεια από τα τρόφιμα και τα ποτά αποθηκεύεται στο σώμα ως λίπος στον λιπώδη ιστό. Η ποσότητα του λιπώδους ιστού στο σώμα ποικίλλει περισσότερο από άτομο σε άτομο από οποιονδήποτε άλλο τύπο ιστού (όπως μυς, οστά ή αίμα). Το μέγεθος και η θέση αυτών των αποθεμάτων λίπους ποικίλλει επίσης σημαντικά μεταξύ πληθυσμού, μεταξύ ανθρώπων και κατά τη διάρκεια της ζωής ενός ατόμου και είναι αιτία μιας σειράς χρόνιων ασθενειών, μειώνοντας το προσδόκιμο ζωής (American Institute for Cancer Research, 2018).

### **2.3 ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ, ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ**

Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις οι οποίες περιγράφονται παρακάτω ότι:

- το να είσαι υπέρβαρος ή παχύσαρκος σε όλη την ενήλικη ζωή αυξάνει τον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού (μετεμμηνόπαυση)
- η μεγαλύτερη αύξηση βάρους στην ενήλικη ζωή αυξάνει τον κίνδυνο για μετεμμηνοπαυσιακό καρκίνο του μαστού



- το να είσαι υπέρβαρος ή παχύσαρκος ως ενήλικας πριν την εμμηνόπαυση μειώνει τον κίνδυνο για προεμμηνοπαυσιακό καρκίνο του μαστού
- το να είσαι υπέρβαρος ή παχύσαρκος μεταξύ 18 και 30 ετών περίπου μειώνει τον κίνδυνο προ και μετεμμηνοπαυσιακού καρκίνου του μαστού

(American Institute for Cancer Research, 2018)

Πιο αναλυτικά, τα στοιχεία δείχνουν ότι όσο περισσότερο περιττό βάρος έχουν οι άνθρωποι ως ενήλικες, τόσο μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος ορισμένων μορφών καρκίνου, εκτός από τον προεμμηνοπαυσιακό καρκίνο του μαστού όπου ο κίνδυνος είναι γενικά χαμηλότερος. Τα στοιχεία δείχνουν επίσης ότι, γενικά, όσο περισσότερο βάρος παίρνουν οι άνθρωποι ως ενήλικες, τόσο μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος μετεμμηνοπαυσιακού καρκίνου του μαστού. Αντίθετα, όσο περισσότερα περιττά κιλά έχουν οι νέοι ενήλικες, τόσο χαμηλότερος είναι ο κίνδυνος καρκίνου του μαστού και αποκαλείται γνωστά ως μια «παράδοξη σχέση». Παρά το εύρημα αυτό, συστήνεται πάντα η διατήρηση ενός υγιούς βάρους σε όλα τα στάδια της ζωής (American Institute for Cancer Research, 2018).

### **2.3.1 ΑΥΞΗΜΕΝΟ ΣΩΜΑΤΙΚΟ ΒΑΡΟΣ ΕΝΗΛΙΚΩΝ ΓΥΝΑΙΚΩΝ ΚΑΙ ΜΕΤΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ**

Το σωματικό λίπος επηρεάζει άμεσα τα επίπεδα πολλών κυκλοφορούντων ορμονών, όπως η ινσουλίνη και τα οιστρογόνα, δημιουργώντας ένα περιβάλλον που προάγει την καρκινογένεση και καταστέλλει την απόπτωση. Στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, όταν η παραγωγή οιστρογόνων από τις ωοθήκες έχει μειωθεί δραματικά, η κύρια πηγή οιστρογόνων είναι από τη μετατροπή των ανδρογόνων εντός του λιπώδους ιστού. Κατά συνέπεια, οι υπέρβαρες και οι παχύσαρκες γυναίκες έχουν υψηλότερα κυκλοφορούντα επίπεδα οιστρογόνων (Key TJ et al, 2011) τα οποία είναι γνωστό ότι σχετίζονται με την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού (Key TJ and Pike MC, 1988) (Travis RC and Key TJ, 2003). Άλλες στεροειδείς ορμόνες του φύλου, συμπεριλαμβανομένων των ανδρογόνων και της προγεστερόνης, είναι επίσης πιθανό να παίζουν ρόλο στη σχέση μεταξύ παχυσαρκίας και καρκίνου του μαστού (De Pergola G and Silvestris F, 2013). Επίσης, το αυξημένο σωματικό λίπος σχετίζεται με την υπερινσουλιναίμια και την αντίσταση στην ινσουλίνη και τα μεγαλύτερα επίπεδα ινσουλίνης στην κυκλοφορία έχουν συνδεθεί σημαντικά με τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού (Gunter MJ et. al, 2009). Η ινσουλίνη θα μπορούσε να προάγει την ανάπτυξη του όγκου του μαστού απευθείας δεσμεύοντας στον υποδοχέα της ή στον υποδοχέα IGF-I (αυξητικός παράγοντας ινσουλίνης-I) ή έμμεσα αναστέλλοντας τη σύνθεση της σφαιρίνης που δεσμεύει τη σεξουαλική ορμόνη, η οποία δεσμεύει τα οιστρογόνα στην κυκλοφορία, συμβάλλοντας σε υψηλότερες επίπεδα βιοδιαθέσιμων οιστρογόνων (Kaaks R et. al, 2002).

Η παχυσαρκία σχετίζεται επίσης με μια χαμηλού βαθμού χρόνια φλεγμονώδη κατάσταση. Ο λιπώδης ιστός σε παχύσαρκα άτομα εκκρίνει προφλεγμονώδεις κυτοκίνες και λιποκίνες, οι οποίες μπορούν να προάγουν την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού, όπως φαίνεται σε πειραματικές μελέτες και πιο πρόσφατα σε επιδημιολογικές μελέτες (Lithgow D and Covington C, 2005), (DeNardo DG and Coussens LM, 2007), (Knupfer H and Preiss R, 2007), (Chan DS et. al, 2015), (Gunter M et. al, 2015). Η παχυσαρκία είναι πλέον γνωστό ότι σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μετεμμηνοπαυσιακού καρκίνου του μαστού (B. R. T. Chlebowski et al., 2019). Καθώς περίπου το 1/3 των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών στις Ηνωμένες Πολιτείες είναι παχύσαρκες (Ogden CL et al., 2013), η παχυσαρκία αντιπροσωπεύει πλέον έναν βασικό τροποποιήσιμο παράγοντα, ο οποίος σχετίζεται άμεσα με την έκβαση του συγκεκριμένου τύπου καρκίνου. Ωστόσο, δεν έχει τεκμηριωθεί επίσημα από μελέτες ότι η απώλεια βάρους σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού και είναι ένα βασικό θέμα υπό διερεύνηση από την επιστημονική κοινότητα. (R. T. Chlebowski et al., 2018).

Μια από τις σημαντικότερες έρευνες σχετικά με τον μετεμμηνοπαυσιακό καρκίνο του μαστού, γνωστή και ως Women's Health Initiative Observational Study (WHI), περιέλαβε πληροφορίες από περισσότερες από 161.608 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες στην Αμερική, ηλικίας 50 έως 79 ετών από το 1993 έως το 1998 (Chlebowski RT et al., 2017). Καμία από τις γυναίκες δεν είχε διαγνωστεί με καρκίνο του μαστού όταν συμμετείχαν στη μελέτη. Στόχος της μελέτης ήταν να βρεθεί οποιαδήποτε σχέση μεταξύ παραγόντων υγείας, διατροφής και τρόπου ζωής συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου. Εκείνη την εποχή, οι ερευνητές μέτρησαν το βάρος και το ύψος των γυναικών και υπολόγισαν τον ΔΜΣ τους και ύστερα από 3 χρόνια, μέτρησαν ξανά το ύψος και το βάρος των γυναικών και υπολόγισαν ξανά τον ΔΜΣ τους. Όταν έγιναν οι πρώτες μετρήσεις το 41% των γυναικών είχαν υγιές βάρος, το 34% ήταν υπέρβαρες και 25% ήταν παχύσαρκες. Οι γυναίκες παρακολουθήθηκαν για 11 χρόνια και κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, 3.061 γυναίκες διαγνώστηκαν με καρκίνο του μαστού. Σε σύγκριση με τις γυναίκες που παρέμειναν στο ίδιο βάρος, οι γυναίκες που έχασαν βάρος, συγκεκριμένα το 5% του αρχικού τους βάρους ή περισσότερο, είχαν 12% λιγότερες πιθανότητες να διαγνωστούν με καρκίνο του μαστού. Οι γυναίκες που έχασαν περισσότερο βάρος, περίπου το 15% ή περισσότερο του αρχικού σωματικού τους βάρους είχαν 37% λιγότερες πιθανότητες να αναπτύξουν κίνδυνο καρκίνου του μαστού (Chlebowski RT et al., 2017), (BreastCancer.Org, 2017).

### **2.3.2 ΑΥΞΗΜΕΝΟ ΣΩΜΑΤΙΚΟ ΒΑΡΟΣ ΕΝΗΛΙΚΩΝ ΓΥΝΑΙΚΩΝ ΚΑΙ ΠΡΟΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ**

Δεν υπάρχει ενιαίος καλά εδραιωμένος μηχανισμός μέσω του οποίου το σωματικό λίπος θα μπορούσε να αποτρέψει τον προεμμηνοπαυσιακό καρκίνο του μαστού. Ένας πιθανός μηχανισμός σχετίζεται με την ανωορρηξία, η οποία συνήθως σχετίζεται με την παχυσαρκία και οδηγεί σε μη φυσιολογικά προφίλ ορμονών που χαρακτηρίζονται από χαμηλότερα ενδογενή επίπεδα προγεστερόνης (Dowsett M and Folkard E, 2015).

Αν και οι μηχανισμοί της πιθανής προστατευτικής επίδρασης της παχυσαρκίας στον προεμμηνοπαυσιακό καρκίνο του μαστού δεν έχουν αποσαφηνιστεί πλήρως, φαίνεται να σχετίζεται με την κατανομή του λίπους, καθώς η υψηλότερη περίμετρος μέσης φαίνεται να συνδέεται ισχυρότερα με αυξημένο κίνδυνο προεμμηνοπαυσιακού καρκίνου του μαστού. Οι μηχανισμοί που σχετίζονται ειδικά με το κοιλιακό λίπος που μετράται με την περίμετρο της μέσης περιλαμβάνουν μια ισχυρή σχέση με τη χρόνια φλεγμονή και την αντίσταση στην ινσουλίνη (Doyle SI et al., 2012). Μεταξύ 2011 και 2014, περίπου το 35% των προεμμηνοπαυσιακών γυναικών ηλικίας 20 έως 59 ετών στις Ηνωμένες Πολιτείες ήταν παχύσαρκες (Ogden CL et al., 2015). Περίπου το 20% των καρκίνων του μαστού διαγιγνώσκονται σε γυναίκες κάτω των 50 ετών. Έχει αναφερθεί μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ παχυσαρκίας και κινδύνου προεμμηνοπαυσιακού καρκίνου του μαστού (Michels et al., 2006), (Berstad et al., 2010), (White et al., 2015), (Harris et al., 2011). Μια συγκεντρωτική ανάλυση 7 μελετών, η οποία περιελάμβανε 337.819 γυναίκες και 4.385 περιπτώσεις διηθητικού καρκίνου του μαστού, ανέφερε μια αντίστροφη σχέση μεταξύ ΔΜΣ και προεμμηνοπαυσιακού κινδύνου καρκίνου του μαστού όταν συγκρίνονταν γυναίκες που είχαν ΔΜΣ > 31 kg/m<sup>2</sup> έναντι αυτών που είχαν ΔΜΣ=21 kg/m<sup>2</sup> (Van Den Brandt et al., 2000). Μια μετα-ανάλυση 9 μελετών έδειξε επίσης μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ του κινδύνου προεμμηνοπαυσιακού καρκίνου του μαστού και της παχυσαρκίας ανά μονάδα αύξησης του ΔΜΣ (Bergstrom et al., 2001). Μια άλλη μεγάλη μετα-ανάλυση 20 συνόλων δεδομένων, η οποία περιελάμβανε περισσότερες από 2,5 εκατομμύρια γυναίκες και 7.930 προεμμηνοπαυσιακούς καρκίνους του μαστού, έδειξε ότι ο κίνδυνος εμφάνισης προεμμηνοπαυσιακού καρκίνου του μαστού μειώνεται κατά περίπου 8% ανά αύξηση του ΔΜΣ κατά 5 kg/m<sup>2</sup> (Renehan et al., 2008).

Ο μειωμένος προεμμηνοπαυσιακός κίνδυνος καρκίνου του μαστού με παχυσαρκία δεν παρατηρείται σε όλες τις μελέτες. Μια μελέτη περίπτωσης έδειξε μια μέτρια θετική σχέση μεταξύ παχυσαρκίας και κινδύνου προεμμηνοπαυσιακού καρκίνου του μαστού (Kawai et al., 2014). Επιπλέον, η δοκιμή για την πρόληψη του καρκίνου του μαστού P-1, η οποία περιελάμβανε 5.864 προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, διαπίστωσε ότι η παχυσαρκία σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο προεμμηνοπαυσιακού καρκίνου του μαστού (Cecchini et al., 2012). Επιπλέον, δύο μετα-αναλύσεις έχουν αναφέρει διαφορές μεταξύ εθνοτήτων, που δείχνουν αντίστροφη σχέση μεταξύ αυξημένου ΔΜΣ και προεμμηνοπαυσιακού κινδύνου καρκίνου του μαστού στις περισσότερες ομάδες, αλλά θετική συσχέτιση με τον ασιατικό πληθυσμό (Renehan et al., 2008), (Amadou et al., 2013). Οι διαφορές στην κατανομή των γυναικών με θετικούς και αρνητικούς ορμονικούς υποδοχείς του μαστού στις μελέτες που περιγράφονται παραπάνω μπορεί να εξηγήσουν αυτά τα διαφορετικά αποτελέσματα.

### **2.3.2.1 Θετικός Υποδοχέας Ορμονών - Προεμμηνοπαυσιακός Καρκίνος του Μαστού**

Η επίδραση της παχυσαρκίας στον προεμμηνοπαυσιακό κίνδυνο καρκίνου του μαστού διαφέρει μεταξύ των υποτύπων της νόσου. Οι περισσότερες μελέτες αναφέρουν ότι η παχυσαρκία σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο για καρκίνο του μαστού με υποδοχέα οιστρογόνων (ER) (White et al., 2015), (Cotterchio M et. al, 2003), (Ma H et. al, 2006), (John EM et al., 2015), (Nagrani R et. al., 2016) ενώ άλλες δεν αναφέρουν καμία σχέση (Kawai et al., 2014), (Enger SM et. al, 2000). Δύο μετα-αναλύσεις, που περιελάμβαναν 6.106 και 2.486 προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ER-θετικό καρκίνο του μαστού, αντίστοιχα, απέδειξαν μια αντίστροφη σχέση μεταξύ του ΔΜΣ και του ER-θετικού καρκίνου του μαστού πριν από την εμμηνόπαυση (Yang XR et. al., 2011) (Munsell MF et. al., 2014). Είναι ενδιαφέρον ότι μια μικρότερη μελέτη διαπίστωσε ότι αυτή η αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ ΔΜΣ και ER-θετικών ή υποδοχέων προγεστερόνης (PR), ο θετικός κίνδυνος προεμμηνοπαυσιακού καρκίνου του μαστού περιορίστηκε στις λευκές γυναίκες και υπήρχε μηδενική συσχέτιση στις αфроαμερικάνες γυναίκες (Robinson WR et. al., 2014).

### **2.3.2.2 Αρνητικός Υποδοχέας Ορμονών - Προεμμηνοπαυσιακός Καρκίνος του Μαστού**

Οι τριπλά αρνητικοί καρκίνοι του μαστού (TNBCs) στερούνται έκφρασης ER, PR και υποδοχέα ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα 2 (HER2) και έχουν πολύ επιθετική πορεία νόσου. Σε αντίθεση με τους καρκίνους του μαστού που είναι θετικοί στην ER, η παχυσαρκία σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο για προεμμηνοπαυσιακό ER-αρνητικό καρκίνο του μαστού (Kawai et al., 2014), (Cotterchio M et al., 2003), (Enger SM et al., 2000). Αντίθετα, μια ινδική μελέτη ελέγχου περιπτώσεων απέτυχε να συσχετίσει τον προεμμηνοπαυσιακό καρκίνο του μαστού με αρνητικό PR/PR και το TNBC με την παχυσαρκία, αλλά έδειξε ότι η μεγαλύτερη περιφέρεια μέσης και ο λόγος μέσης-ισχίου σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο προεμμηνοπαυσιακού καρκίνου του μαστού (Nagrani R et al., 2016). Δύο μετα-αναλύσεις 620 γυναικών (Yang XR et al., 2011) και 1.358 γυναικών (Pierobon M et. al, 2013) με TNBC ανέφεραν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης TNBC κατά 80% και 43% σε παχύσαρκες προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, αντίστοιχα.

## **2.4 ΑΥΞΗΜΕΝΟ ΣΩΜΑΤΙΚΟ ΛΙΠΟΣ ΣΤΗ ΝΕΑΡΗ ΕΝΗΛΙΚΗ ΖΩΗ ΚΑΙ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ**

Συνολικά, οι μηχανισμοί που διέπουν την αντίστροφη συσχέτιση του σωματικού λίπους πρώιμης ζωής και του κινδύνου καρκίνου του μαστού είναι πολύπλοκοι, πιθανώς πολλαπλοί και δεν έχουν καθοριστεί καλά (American Institute for Cancer Research, 2018). Το ποσοστό του σωματικού λίπους στην παιδική και εφηβική ηλικία σχετίζεται αντιστρόφως με τον κίνδυνο προεμμηνοπαυσιακού καρκίνου του μαστού καθώς

και με τον μετεμμηνοπαυσιακό καρκίνο του μαστού, υποδηλώνοντας μια μακροπρόθεσμη προστατευτική επίδραση του ποσοστού του σωματικού λίπους σε νεαρή ηλικία στον κίνδυνο καρκίνου του μαστού αργότερα στη ζωή (American Institute for Cancer Research, 2018). Αυτά τα ευρήματα έρχονται σε αντίθεση με τον υψηλότερο κίνδυνο καρκίνου του μαστού μεταξύ των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών που έχουν μεγαλύτερο σωματικό λίπος στην ενήλικη ζωή. Η πρόωμη ζωή, συμπεριλαμβανομένης της παιδικής ηλικίας και της εφηβείας, θεωρείται ότι είναι ένα κρίσιμο παράθυρο για την καρκινογένεση του μαστού. Αυτή είναι μια περίοδος ταχείας ανάπτυξης και ανάπτυξης του ιστού του μαστού, με υψηλότερα ποσοστά πολλαπλασιασμού του ιστού του μαστικού αδένου κατά την εφηβεία, γεγονός που μπορεί να αυξήσει την ευαισθησία σε μοριακές βλάβες και μπορεί να εξηγήσει γιατί συγκεκριμένες εκθέσεις μπορεί να είναι σημαντικές για τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού αργότερα στη ζωή (American Institute for Cancer Research, 2018). Το σωματικό λίπος κατά την παιδική ηλικία έχει συσχετιστεί με βραδύτερη ανάπτυξη και ανάπτυξη των εφήβων. Ωστόσο, η μέγιστη ταχύτητα ανάπτυξης του ύψους ως μέτρο της ανάπτυξης των εφήβων σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού (Berkey CS et. al, 1999).

Τα υψηλότερα κυκλοφορούντα επίπεδα IGF-I, του κύριου μεσολαβητή της δραστηριότητας της αυξητικής ορμόνης, είναι ένας καθιερωμένος θετικός παράγοντας κινδύνου για καρκίνο του μαστού (Key TJ et. al, 2010), αλλά μπορεί να είναι χαμηλότερα μεταξύ των γυναικών που είχαν μεγαλύτερο σωματικό λίπος στην παιδική και εφηβική ηλικία (Poole EM et. al, 2011). Οι ορμόνες του φύλου μπορεί επίσης να εξηγούν εν μέρει την αντίστροφη σχέση μεταξύ της παχυσαρκίας στην πρόωμη ζωή και του κινδύνου καρκίνου του μαστού. Τα οιστρογόνα που προέρχονται από τον λιπώδη ιστό σε υπέρβαρους εφήβους μπορεί να προκαλέσουν πρόωμη διαφοροποίηση του μαστού και να καταστήσουν τον ιστό του μαστού λιγότερο ευαίσθητο στην καρκινογένεση, όπως έχει αποδειχθεί σε ζωικά μοντέλα (Grubbs CJ et. al, 1985). Οι παχύσαρκες νεαρές γυναίκες είναι επίσης πιο πιθανό να εμφανίσουν ανωορρηξία και επομένως χαμηλότερα επίπεδα ορμονών των ωοθηκών όπως η προγεστερόνη και χαμηλότερη κορύφωση της οιστραδιόλης (Pasquali R et. al, 2003). Ωστόσο, το σωματικό λίπος σε κορίτσια προεφηβικής και εφηβικής ηλικίας σχετίζεται με υψηλότερα επίπεδα ινσουλίνης (Caprio S et. al, 1995) και ανδρογόνων και χαμηλότερες συγκεντρώσεις σφαιρίνης (Baer HJ et. al, 1995) που δεσμεύουν τις ορμόνες του φύλου, κάτι που υποτίθεται ότι αυξάνει τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού.

## **2.5 ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟ ΛΙΠΟΣ ΩΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΕΠΙΒΑΡΥΝΣΗΣ ΣΤΗΝ ΠΡΟΚΛΗΣΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ**

Μελέτες δεν έχουν βρει σχέση μεταξύ της διαίτας με υψηλή περιεκτικότητα σε λίπος κατά την ενήλικη ζωή και του κινδύνου καρκίνου του μαστού (Linos E et. al, 2010). Αν και το συνολικό λίπος δεν φαίνεται να

σχετίζεται, ο τύπος του λίπους στη διατροφή μπορεί να είναι σημαντικός. Η κατανάλωση μιας διαίτας υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά κατά την εφηβεία μπορεί να διαδραματίσει ρόλο στον καρκίνο του μαστού. Ορισμένα ευρήματα δείχνουν ότι οι γυναίκες που έκαναν δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε λίπος κατά τη διάρκεια της εφηβείας τους, είχαν αυξημένο κίνδυνο πριν από την εμμηνόπαυση σε σύγκριση με γυναίκες που έκαναν δίαιτα χαμηλή σε συνολικό λίπος κατά την εφηβεία τους (Linos E et al., 2010). Τα διαιτητικά λιπαρά οξέα γενικά πιστεύεται ότι συνδέονται με τον κίνδυνο καρκίνου, την ανάπτυξη και την επιβίωση (Beasley, J.M et al., 2011) παρά το γεγονός ότι ορισμένα λίπη που σχετίζονται με τη μεσογειακή δίαιτα θεωρούνται ευεργετικά όσον αφορά την έκβαση του καρκίνου του μαστού (Beasley J.M et al., 2011). Η κατανάλωση μονοακόρεστων λιπαρών οξέων (MUFAs) που υπάρχουν στο ελαιόλαδο, έχει δείξει όφελος όσον αφορά ορισμένους τύπους πρόληψης και επιβίωσης του καρκίνου. (Buckland, G et al., 2012). Παρατηρήθηκε ακόμα, μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης ελαιολάδου και του καρκίνου του μαστού σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (HRT), υποδηλώνοντας ότι το ελαιόλαδο μπορεί να έχει ευεργετική επίδραση σε ασθενείς με αρνητικούς υποδοχείς των οιστρογόνων και της προγεστερόνης (Buckland, G et al., 2012). Εκτός του γεγονότος ότι τα MUFA, το DHA, το εικοσαπεντανοϊκό οξύ (EPA) και άλλα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα μακράς αλύσου (PUFA) είναι σημαντικά λιπαρά οξέα που σχετίζονται με μια μεσογειακή διατροφή, η κατανάλωση αυτών των λιπαρών έχει μια πολλά υποσχόμενη επίδραση στην πρόγνωση του καρκίνου του μαστού (Shaikh A et al., 2019). Η κατανάλωση ιχθυελαίου και ορισμένων ελαίων φυτικής προέλευσης μπορεί να διαδραματίσει προστατευτικό ρόλο μειώνοντας τη χρόνια φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες (Patterson, R.E et al., 2011) τα οποία αποτελούν παράγοντες κινδύνου για καρκίνο του μαστού. Ταυτόχρονα, τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα παίζουν σημαντικό ρόλο στην αναστολή της παραγωγής κυτοκίνης, η οποία θεωρείται απαραίτητος μηχανισμός δράσης των ωμέγα-3 λιπαρών οξέων στον καρκίνο, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του μαστού (Biondo P.D. et al., 2008), (Saedisomeolia A. et al., 2009).

## **2.6 ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΑ ΠΡΟΤΥΠΑ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ**

Η έκθεση του Παγκόσμιου Ταμείου Έρευνας για τον Καρκίνο (WCF) που δημοσιεύτηκε το 2007 έδειξε ότι, ενώ η υψηλή πρόσληψη αλκοόλ συσχετίστηκε με υψηλό κίνδυνο καρκίνου του μαστού, οι συσχετίσεις μεταξύ του κινδύνου καρκίνου του μαστού και των διαφορετικών διατροφικών προτύπων ήταν αδιευκρίνιστες (Glade MJ, 1999). Με βάση τα αποτελέσματα μιας συστηματικής ανασκόπησης που πραγματοποιήθηκε το 2018 για την διερεύνηση της σχέσης μεταξύ συγκεκριμένων διατροφικών προτύπων με συγκεκριμένα διατροφικά είδη και της αύξησης ή μείωσης του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού

στον ενήλικο γυναικείο πληθυσμό, φάνηκε ότι τα διατροφικά πρότυπα που περιλαμβάνουν τρόφιμα όπως λαχανικά, φρούτα, όσπρια, άπαχη πρωτεΐνη και δημητριακά ολικής αλέσεως μπορεί να συμβάλλουν στη μείωση του κινδύνου καρκίνου του μαστού ενώ αντίθετα διατροφικά πρότυπα που περιλαμβάνουν τρόφιμα με υψηλή περιεκτικότητα σε κορεσμένα λιπαρά και κόκκινα και επεξεργασμένα κρέατα, καθώς και πρόσθετα σάκχαρα, τηγανητά τρόφιμα και επεξεργασμένα δημητριακά μπορεί να ευνοούν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού (Dandamudi et al., 2018).

Καθώς η συγκεκριμένη συστηματική ανασκόπηση παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον, αφού είναι η πρώτη που βαθμολόγησε τα δημοσιευμένα διατροφικά πρότυπα βασισμένα σε καθιερωμένες κατευθυντήριες γραμμές για τη μείωση του κινδύνου καρκίνου του μαστού με βάση τις συστάσεις της Αμερικανικής Αντικαρκινικής Εταιρείας, στην συνέχεια θα παρουσιαστούν πιο αναλυτικά τα δεδομένα καθώς και η μεθοδολογία της έρευνας από τα οποία απορρέουν τα συμπεράσματα που προαναφέρθηκαν. Αρχικά, οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν σε αυτή τη συστηματική ανασκόπηση επιλέχθηκαν από τις βάσεις δεδομένων PubMed και EMBASE. Οι λέξεις-κλειδιά ή οι φράσεις που χρησιμοποιήθηκαν για την εκτέλεση της αναζήτησης ήταν «διατροφή», «διατροφικά πρότυπα», «νεοπλάσματα του μαστού», «καρκίνος του μαστού» και «όγκος μαστού». Η ηλεκτρονική αναζήτηση περιορίστηκε σε «γυναικείες μελέτες καρκίνου του μαστού σε ανθρώπους» που αναφέρθηκαν στην αγγλική γλώσσα μεταξύ Ιανουαρίου 2013 και Μαΐου 2017. Ο προσδιορισμός των υγιεινών και ανθυγιεινών διατροφικών προτύπων έγινε με βάση μια μήτρα βαθμολόγησης, για να ποσοτικοποιήσουν οι συγγραφείς τον βαθμό στον οποίο τα δημοσιευμένα διατροφικά πρότυπα ευθυγραμμίζονται με τις διατροφικές συστάσεις που καθιερώθηκαν από την Αμερικανική Αντικαρκινική Εταιρεία (ACS) ως προστατευτικά ή επιβλαβή κατά του καρκίνου (American Cancer Society, 2011). Για ένα δεδομένο διατροφικό μοτίβο, +1 βαθμός έπαιρνε κάθε φορά μία από τις έξι ομάδες υγιεινών - προστατευτικών από τον καρκίνο - τροφίμων, που ορίζονται από την Αμερικανική Αντικαρκινική Εταιρεία, όπως λαχανικά (συμπεριλαμβανομένων αμυλούχων λαχανικών), φρούτα, όσπρια και φακές (συμπεριλαμβανομένης σόγιας και τόφου), άπαχη πρωτεΐνη (ψάρια, πουλερικά, γαλακτοκομικά με χαμηλά λιπαρά), δημητριακά ολικής αλέσεως, ξηροί καρποί και σπόροι, ενώ εκχωρήθηκε -1 βαθμός κάθε φορά που σε μία από τις έξι ομάδες ανθυγιεινών - που προάγουν τον καρκίνο - τροφίμων, με βάση την Αμερικανική Αντικαρκινική Εταιρεία και περιλαμβάνουν τα ροφήματα με ζάχαρη, τις καραμέλες, τα κορεσμένα λιπαρά (π.χ βούτυρο, μαγιονέζα), κόκκινα και επεξεργασμένα κρέατα (κρέας οργάνων, τηγανητά και fast food), τα επεξεργασμένα δημητριακά (λευκό ρύζι, λευκό ψωμί, λευκά ζυμαρικά, μπισκότα, κέικ, δημητριακά πρωινού και σνακ) και το αλκοόλ. Στη συνέχεια αθροίστηκαν οι βαθμολογίες προτύπων, οι οποίες θα μπορούσαν να κυμαίνονται από τη μέγιστη βαθμολογία +6 για την ισχυρότερη εκπροσώπηση των ομάδων υγιεινών τροφίμων έως την ελάχιστη βαθμολογία -6 για την ισχυρότερη αναπαράσταση των ομάδων ανθυγιεινών τροφίμων με βάση την Αμερικανική Αντικαρκινική Εταιρεία. Εν τέλη, τα διατροφικά πρότυπα που είχαν συνολική βαθμολογία +2 ή υψηλότερη θεωρήθηκαν «υγιεινά», τα διατροφικά πρότυπα με συνολική

βαθμολογία -2 ή χαμηλότερη θεωρήθηκαν «ανθυγιεινά» και τα διατροφικά πρότυπα που έλαβαν βαθμολογία -1, 0 ή 1 εξαιρέθηκαν από περαιτέρω ανάλυση. Η ηλικία, η γεωγραφική τοποθεσία, το ιστορικό καρκίνου, η κατάσταση της εμμηνόπαυσης και η ενεργειακή πρόσληψη θεωρήθηκαν ως βασικοί παράγοντες για την επιλογή του πληθυσμού προς μελέτη, καθώς αυτοί οι παράγοντες έχουν δείξει ότι αυξάνουν ή μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού στις γυναίκες (Ruffin MT et. al, 1993), (Lewallen S and Courtright P, 1998). Καθώς η διατροφική πρόσληψη μπορεί να επηρεαστεί από την κατάσταση της νόσου και άλλους συγχυτικούς παράγοντες (Breslow NE and Day NE, 1980), τα τελικά διατροφικά πρότυπα προσαρμόστηκαν με βάση πέντε βασικές μεταβλητές, όπου έχει αποδειχθεί ότι σχετίζονται τόσο με την διατροφική πρόσληψη όσο και με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού και είναι: η ηλικία, η σωματική δραστηριότητα, ο δείκτης μάζας σώματος, το κάπνισμα και το αλκοόλ.

Έτσι λοιπόν, συνολικά δεκαπέντε διατροφικά μοτίβα πληρούσαν τα κριτήρια ώστε να συμπεριληφθούν στην κατηγορία των «υγιεινών» διατροφικών προτύπων με βάση την ACS. Από αυτά, έξι συσχετίστηκαν σημαντικά με χαμηλότερο κίνδυνο καρκίνου του μαστού που χαρακτηρίζονται από κατανάλωση φρούτων, οσπρίων, άπαχη πρωτεΐνη (ψάρι, άπαχο κρέας, γαλακτοκομικά με χαμηλά λιπαρά) και δημητριακά ολικής αλέσεως συμπεριλήφθηκαν σε ορισμένα, αλλά όχι σε όλα από τα υγιεινά διατροφικά πρότυπα (Castelló et al., 2014), (Catsburg et al., 2015), (Karimi et al., 2014), (Canchola et al., 2015), (Mourouti et al., 2015), (Tumas et al., 2014).

Επίσης, σύμφωνα με τη διατροφική μέθοδο βαθμολόγησης που προήλθε από την ACS, τα «υγιεινά» διατροφικά πρότυπα συσχετίστηκαν σημαντικά με μειωμένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού σε 6 από τις 15 συγκρίσεις. Τα διατροφικά πρότυπα που χαρακτηρίστηκαν ως «ανθυγιεινά» συσχετίστηκαν σημαντικά με μεγαλύτερο κίνδυνο καρκίνου του μαστού σε 5 από τις 10 συγκρίσεις. Τα λαχανικά, ως ομάδα τροφίμων, ήταν κοινά και στα 6 υγιεινά διατροφικά πρότυπα που συνδέονταν σημαντικά με χαμηλότερο κίνδυνο καρκίνου του μαστού, ενώ τα κορεσμένα λιπαρά και το κόκκινο/επεξεργασμένο κρέας ήταν κοινά και στα 5 ανθυγιεινά διατροφικά πρότυπα που συνδέονταν σημαντικά με το μεγαλύτερο κίνδυνος καρκίνου του μαστού (Dandamudi et al., 2018).

Τα παρακάτω δύο σχεδιαγράμματα (Σχεδιάγραμμα 1 και Σχεδιάγραμμα 2) αναφέρονται στα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης και στα ευρήματα των συγγραφέων μετά από την ανάλυση των διατροφικών προτύπων. Πιο συγκεκριμένα στο Σχεδιάγραμμα 1, τα σκιασμένα κουτιά υποδηλώνουν τροφές που προστατεύουν από την εμφάνιση καρκίνου του μαστού και περιλαμβάνονται στο υγιεινό διατροφικό πρότυπο. Τα τρόφιμα που έχουν σκιαγραφιστεί με σκούρο γκρι χρώμα εμφάνισαν σημαντικά μειωμένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού με την κατανάλωσή τους, με ανοιχτό γκρι χρώμα όσο τρόφιμα φάνηκε από την μελέτη ότι εμφανίζουν μη σημαντική συσχέτιση με τον καρκίνο του μαστού και με μαύρο χρώμα για όσα τρόφιμα η μελέτη ανέφερε σημαντικά αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού με την κατανάλωσή τους.



Ταυτόχρονα, στο Σχεδιάγραμμα 2, τα σκιασμένα κουτιά υποδηλώνουν τρόφιμα που προάγουν τον καρκίνο του μαστού και περιλαμβάνονται στο ανθυγιεινό διατροφικό πρότυπο. Τα τρόφιμα που έχουν σκιαγραφιστεί με ανοιχτό γκρι χρώμα φάνηκε από την μελέτη ότι εμφανίζουν μη σημαντική συσχέτιση με τον καρκίνο του μαστού και με μαύρο χρώμα για όσα τρόφιμα η μελέτη ανέφερε σημαντικά αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού με την κατανάλωσή τους.

Σχεδιάγραμμα 1: Τροφές που προστατεύουν από τον καρκίνο του μαστού και συμπεριλαμβάνονται στο υγιεινό διατροφικό πρότυπο

	Υγιεινά Πρότυπα Διατροφής	Λαχανικά	Φρούτα	Όσπρια	Άπαχη πρωτεΐνη	Ολικής άλεσης δημητριακά	Ξηροί καρποί και σπόροι
Decreased risk of Breast Cancer	Karimi 2013, Healthy						
	Castello 2014, Mediterranean						
	Tumas 2014, Prudent						
	Mourouti 2015, Healthy						
	Tiznobeyk 2016, Healthy						
	Catsburg 2015, Healthy						
	Ryswyk 2016, Healthy						
	Kojima 2017, Vegetable						
	Link 2013, Plant – vegetable						
	Wu 2013, Pickle-vegetable						
Increased risk of Breast Cancer	Shin 2016, Prudent						
	Pot 2014, First						
	Jordan 2013, Mchicha						
	Castello 2014, Prudent						
	Jordan 2013, Fruity Diet						

(Dandamudi et al., 2018).

Σχεδιάγραμμα 2: Τροφές που προάγουν την ανάπτυξη του καρκίνου του μαστού και συμπεριλαμβάνονται στο ανθυγιεινό διατροφικό πρότυπο

	Ανθυγιεινά Πρότυπα Διατροφής	Ροφήματα με ζάχαρη και καραμέλα	Κορεσμένα Λίπη	Κόκκινα και επεξεργασμένα κρέατα	Τηγανητά τρόφιμα	Επεξεργασμένα δημητριακά (άσπρο αλεύρι, λευκό ρύζι και άσπρο ψωμί)	Αλκοόλ
↑ Decreased risk of Breast Cancer ↓ Increased risk of Breast Cancer	Link 2013, High – carb						
	Link 2013, High-Protein & fat						
	Ryswyk 2016, Western						
	Tiznobeyk 2016, Unhealthy						
	Shin 2016, Western						
	Jordan 2013, Fatty Diet						
	Castello 2014, Western						
	Wu 2013, Sugar – Fried Foods						
	Tumas 2014, Traditional						
	Karimi 2013, Unhealthy						

(Dandamudi et al., 2018)

Σε μια άλλη πρόσφατη μετά-ανάλυση του 2019, συμπεριλήφθηκαν 32 άρθρα που εξέτασαν 14 μελέτες κοορτής και 18 μελέτες περιπτώσεων ελέγχου με 43.285 περιπτώσεις καρκίνου του μαστού (Xiao et al., 2019). Οι μελέτες συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση εάν πληρούσαν τα ακόλουθα κριτήρια: (1) ήταν μελέτη περίπτωσης ελέγχου ή κοορτής (2) πληρούσαν κοινά διατροφικά καταναλωτικά πρότυπα. Για παράδειγμα, ως αντιπροσωπευτικό ανθυγιεινό διατροφικό πρότυπο επιλέχθηκε το δυτικό διατροφικό πρότυπο με υψηλές ποσότητες τροφίμων και θερμίδων, συμπεριλαμβανομένων κόκκινων και/ή επεξεργασμένων κρεάτων, γαλακτοκομικών προϊόντων υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, τηγανητές πατάτες και γλυκών, ενώ ένα συνετό διατροφικό πρότυπο με υψηλές ποσότητες τροφών όπως φρούτα, λαχανικά, ψάρια, δημητριακά ολικής αλέσεως και γαλακτοκομικά προϊόντα χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά θεωρήθηκε ως ένα υγιεινό διατροφικό πρότυπο (3) ήταν περιστατικά καρκίνου του μαστού, εξαιρουμένων των υποτροπιαζόμενων περιπτώσεων (Xiao et al., 2019). Έτσι λοιπόν, οι αναλύσεις διαπίστωσαν ότι ένα δυτικό διατροφικό πρότυπο συσχετίστηκε με 14% αυξημένο κίνδυνο, ενώ ένα υγιεινό διατροφικό πρότυπο συσχετίστηκε με 18% μειωμένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Ωστόσο, τα αποτελέσματα θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή, καθώς η παρατηρούμενη θετική συσχέτιση μπορεί να περιοριστεί σε σχέδια μελέτης με περισσότερους

περιορισμούς και συγχυτικούς παράγοντες, καθώς η κατηγοριοποίηση έγινε μόνο με την κατάσταση της εμμηνόπαυσης και την κατάσταση των ορμονικών υποδοχέων.

Επιπρόσθετα, μία από τις μεγαλύτερες μελέτες κοορτής στον κόσμο, με περισσότερους από μισό εκατομμύριο (521.000) συμμετέχοντες σε 10 ευρωπαϊκές χώρες, οι οποίοι βρίσκονταν υπό παρακολούθηση για σχεδόν 15 χρόνια, είναι η μελέτη European Prospective Investigation on Cancer and Nutrition, γνωστή και ως μελέτη EPIC (Slimani N et al., 2009). Τα αποτελέσματα από την μελέτη EPIC βρήκαν μια στατιστικά σημαντική αύξηση στον κίνδυνο καρκίνου του μαστού σε σχέση με την κατανάλωση αλκοόλ (Romieu I et al., 2015) για όλους τους υποτύπους καρκίνου του μαστού και επίσης οι γυναίκες με υψηλή κατανάλωση αλκοόλ και χαμηλή κατανάλωση φυτικών ινών είχαν τον υψηλότερο κίνδυνο (Romieu I et al., 2017). Παρατηρήθηκε επίσης στατιστικά σημαντικός αυξημένος κίνδυνος καρκίνου του μαστού με την κατανάλωση κορεσμένων λιπαρών και ήταν πιο εμφανής σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που δεν έκαναν ποτέ ορμονοθεραπεία (Sieri S et al., 2008). Ακόμη, τα αυξημένα επίπεδα trans-λιπαρών οξέων στο πλάσμα, συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αρνητικών όγκων στους υποδοχείς οιστρογόνων (ER), ενώ η αυξημένη σύνθεση του παλμιτολεϊκού οξέος, δείκτη της λιπογένεσης, συσχετίστηκε με αύξηση του συνολικού κινδύνου καρκίνου του μαστού (Chajes V et al., 2017). Αντίθετα η υψηλή πρόσληψη λαχανικών συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο καρκίνου του μαστού (Emaus MJ et al., 2016).

Στις επόμενες υπο-ενότητες, θα περιγραφούν πιο αναλυτικά τα αποτελέσματα από νεότερες μετα-αναλύσεις σχετικά με τα δύο πιο διαδεδομένα παγκοσμίως διατροφικά πρότυπα τα οποία είναι το δυτικοποιημένο πρότυπο διατροφής και το μεσογειακό πρότυπο διατροφής και θα αναλυθούν σχετικά με το πως επηρεάζουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού στον ενήλικο γυναικείο πληθυσμό. Να σημειωθεί ότι η συχνότητα εμφάνισης μη μεταδοτικών ασθενειών όπως οι καρκίνοι, τα καρδιαγγειακά νοσήματα και ο διαβήτης έχει αυξηθεί με την αύξηση της ηλικίας του πληθυσμού (Shaikh A et al., 2019). Όμως, η ηλικία δεν αποτελεί τον μόνο παράγοντα κινδύνου για τις μη μεταδοτικές ασθένειες. Η έλλειψη σωματικής άσκησης, η υπερβολική πρόσληψη θερμίδων και η δίαιτα χαμηλή σε μη επεξεργασμένα τρόφιμα, φρούτα και λαχανικά και υψηλή σε κρέας, λίπη, αλάτι και σάκχαρα έχουν συμβάλει στην αύξηση των μη μεταδοτικών ασθενειών τα τελευταία χρόνια (Eyre H et al., 2004).

### **2.6.1 ΔΥΤΙΚΟΠΟΙΗΜΕΝΟ ΠΡΟΤΥΠΟ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ**

Ως δυτικοποιημένο πρότυπο διατροφής ορίζεται το διατροφικό πρότυπο που περιέχει κατά το πλείστον επεξεργασμένα τρόφιμα υψηλής περιεκτικότητας σε απλά σάκχαρα, αλάτι, λίπος – κυρίως κορεσμένα και trans λιπαρά οξέα και κόκκινο κρέας ως βασική πηγή πρωτεΐνης. Η δυτικοποιημένη διατροφή, όπως φημίζεται, έχει αναγνωριστεί ως σημαντικός παράγοντας που συμβάλλει στην ανάπτυξη πολλών μεταβολικών διαταραχών και μη μεταδιδόμενων νοσημάτων, όπως τα καρδιαγγειακά νοσήματα, ο

σακχαρώδης διαβήτη και κυρίως η παχυσαρκία (Okreglicka K., 2015). Καθώς εκατομμύρια άνθρωποι ανά τον κόσμο πλέον λόγω του φαινομένου της παγκοσμιοποίησης, υιοθετούν διατροφικές συνήθειες οι οποίες προσεγγίζουν τα διατροφικά στοιχεία του δυτικοποιημένου προτύπου διατροφής, είναι πολύ σημαντικό να συζητηθεί ο επιβλαβής ρόλος του στην ανθρώπινη υγεία και στην αύξηση του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του μαστού.

Με βάση τα ευρήματα των Xiao Y. et al., 2019, στην μετα-ανάλυση 32 μελετών παρατήρησης που πραγματοποίησαν για τις συσχετίσεις μεταξύ των διαφόρων διατροφικών προτύπων και του κινδύνου για καρκίνο του μαστού και δεν παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ ενός δυτικού διατροφικού προτύπου και του κινδύνου καρκίνου του μαστού στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες σε αντίθεση με τον σημαντικά αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού που σημειώθηκε για τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Ακόμη, το δυτικό διατροφικό πρότυπο συσχετίστηκε σημαντικά με 18% αύξηση στον κίνδυνο εμφάνισης όγκων του μαστού με υποδοχείς οιστρογόνων (ER+) και/ή προγεστερόνης (PR+) και δεν βρέθηκε συσχέτιση για τους όγκους ER- και/ή PR-. Οι διαφορετικές συσχετίσεις μεταξύ των διατροφικών προτύπων και του κινδύνου καρκίνου του μαστού λόγω της κατάστασης της εμμηνόπαυσης μπορεί να εξηγηθούν από την οδό διατροφής-οιστρογόνων. Ο λιπώδης ιστός είναι η κύρια πηγή οιστρογόνων στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (Rose DP. et. al., 2004). Οι παχύσαρκες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έχουν σχετικά υψηλές συγκεντρώσεις οιστραδιόλης στον ορό και αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού (Key TJ., 2011). Τα αποτελέσματά μας έδειξαν επίσης ότι η προσαρμογή για τον ΔΜΣ μείωσε το μέγεθος του θετικού δυτικού διατροφικού προτύπου κινδύνου για καρκίνο του μαστού. Ως εκ τούτου, ένας εύλογος μηχανισμός ότι το δυτικό διατροφικό πρότυπο, που χαρακτηρίζεται από υψηλή πρόσληψη ενέργειας, κόκκινου κρέατος και επεξεργασμένου κρέατος και ζωικού λίπους, μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού είναι μέσω του αυξημένου ΔΜΣ και των αυξημένων επιπέδων οιστρογόνων, και ιδιαίτερα στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (Xiao Y. et al., 2019). Αυτές οι εξηγήσεις πρέπει να εξεταστούν περαιτέρω σε μελλοντικές μελέτες.

## **2.6.2 ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ**

Η μεσογειακή διαίτα είναι ένα από τα πιο δημοφιλή διατροφικά πρότυπα που εξετάζονται για πολλά χρόνια στον τομέα της πρόληψης και θεραπείας του καρκίνου. Η τήρηση του μεσογειακού στυλ διατροφής έχει προταθεί ως ευεργετικός παράγοντας για την πρόληψη του καρκίνου του μαστού (Mourouti et al., 2014). Το διατροφικό πρότυπο μεσογειακού τύπου είναι ένα διατροφικό στυλ που ακολουθείται από πληθυσμούς που ζουν γύρω από τη Μεσόγειο Θάλασσα (Shayoun, N.R et al., 2016) και βασίζεται στην κατανάλωση μη επεξεργασμένων δημητριακών, φρέσκων φρούτων και λαχανικών, προϊόντων ελιάς και συμπληρώνεται από πρόβειο τυρί, πολύ μικρή κατανάλωση κόκκινου κρέατος και έντονη τάση για ψάρια και θαλασσινά (Wang T et al., 2018). Αυτές οι επιλογές διατροφής παρέχουν μια ευνοϊκή ισορροπία λιπαρών οξέων,

αντιοξειδωτικών, βιταμινών και μετάλλων. Η σχέση μεταξύ της διατροφικής πρόσληψης και του καρκίνου του μαστού μπορεί να αποδοθεί στην έμμεση επίδραση συγκεκριμένων θρεπτικών συστατικών στον καρκίνο του μαστού λόγω της επιρροής τους στη φλεγμονή, τη βλάβη και επισκευή του DNA, το οξειδωτικό στρες και τις γενετικές τροποποιήσεις (Shaikh A et al., 2019).

Το 2015, μια ισπανική παρέμβαση διερεύνησε τα αποτελέσματα των γυναικών που ακολουθούσαν είτε μια μεσογειακή διατροφή συμπληρωμένη με έξτρα παρθένο ελαιόλαδο, είτε μια μεσογειακή διατροφή συμπληρωμένη με ανάμεικτους ξηρούς καρπούς είτε μια δίαιτα ελέγχου χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά (Toledo E. et al., 2015).

Αυτή η μακροχρόνια τυχαιοποιημένη δοκιμή διαπίστωσε ότι οι γυναίκες που ακολουθούσαν μεσογειακή διατροφή συμπληρωμένη με επιπλέον έξτρα παρθένο ελαιόλαδο εμφάνισαν 62% σχετικά χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού, σε σύγκριση με τη δίαιτα ελέγχου, ενώ οι γυναίκες που ακολουθούσαν μεσογειακή διατροφή με συμπληρώματα με επιπλέον ξηρούς καρπούς είχαν μη σημαντική μείωση του κινδύνου. Όμως και οι δύο παρεμβάσεις μεσογειακής διατροφής είχαν συνδυαστικό σχετικό κίνδυνο **51%**. Η μελέτη έδειξε, επίσης, ότι το ελαιόλαδο περιέχει υψηλά επίπεδα πολυφαινόλων, τα οποία όπως έχει αποδειχθεί προσφέρουν ισχυρές αντιοξειδωτικές ιδιότητες (Toledo E. et al., 2015). Η μελέτη European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO) το 2009, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η υψηλότερη τήρηση της μεσογειακής διατροφής σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο καρκίνου του μαστού σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, με μεγαλύτερη μείωση των όγκων που είναι αρνητικοί στους ορμονικούς υποδοχείς (Buckland G. et al., 2012).

## **2.7 ΜΙΚΡΟΘΡΕΠΤΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ**

Ένας από τους τομείς που έχει εστιάσει η επιστημονική κοινότητα για την διερεύνηση πιθανών συσχετίσεων και την ανακάλυψη νέων αιτιολογικών μηχανισμών που εμπλέκονται στην ανάπτυξη του καρκίνου είναι η σχέση μεταξύ των διαφόρων μικροθρεπτικών συστατικών και του καρκίνου. Όπως έχει φανεί, αρκετά είναι τα αποτελέσματα που έχουν βγει στο φως της δημοσιότητας και που συσχετίζουν θρεπτικά συστατικά όπως η βιταμίνη D, οι πολυφαινόλες, το φολλικό οξύ, τα καροτενοειδή, τα μέταλλα κα. με τον καρκίνο του μαστού, χωρίς όμως η απάντηση για το εάν δρουν ευεργετικά έως μεμονωμένα συστατικά να είναι οριστική, εφόσον οι μελέτες έχουν επισφραγίσει ότι ο ρόλος τους μπορεί να εκτιμηθεί όταν συμπεριλαμβάνονται στα πλαίσια μιας ισορροπημένης διατροφής.

Αρχικά, η αντικαρκινική φύση της βιταμίνης D και η δυνατότητα της βιταμίνης D ως παράγοντα πρόληψης του καρκίνου του μαστού έχει προσελκύσει σημαντικό ενδιαφέρον. Πολλές αναφορές έδειξαν μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης της βιταμίνης D στον ορό και της συχνότητας εμφάνισης

αρκετών καρκίνων, συμπεριλαμβανομένων του μαστού, του παχέος εντέρου, των νεφρών, του πνεύμονα και του παγκρέατος (Atoum & Alzoughool, 2017). Πιο συγκεκριμένα, η βιταμίνη D είναι ο βιολογικά ανενεργός πρόδρομος της στεροειδούς ορμόνης καλσιτριόλης (1,25-διυδροξυβιταμίνη D, 1,25(OH)<sub>2</sub>D), μια ορμόνη που έχει αποδειχθεί ότι ασκεί αντικαρκινική δράση σε διάφορους ιστούς, συμπεριλαμβανομένου του μαστού. Στις γυναίκες, υπάρχουν ουσιαστικά στοιχεία που υποστηρίζουν τον προστατευτικό ρόλο της βιταμίνης D έναντι της ανάπτυξης καρκίνου του μαστού (Estébanez et al., 2018), (Hossain et al., 2019), (Kim & Je, 2014). Τα γονίδια των υποδοχέων της βιταμίνης D έχουν σημαντικούς ρόλους στον μαστικό αδένα μέσω της ρύθμισης της μεταφοράς ασβεστίου κατά τη γαλουχία, της διαφοροποίησης των ορμονών και της παραγωγής γάλακτος (Khan et al., 2014). Επίσης, ο ρόλος της βιταμίνης D είναι πολύ σημαντικός, καθώς εμπλέκεται στη διατήρηση της υγείας των κυττάρων και των ιστών και η μειωμένη σηματοδότησή της συσχετίζεται με την ανάπτυξη και την εξέλιξη διαφόρων ασθενειών, συμπεριλαμβανομένων των φλεγμονών και των αυτοάνοσων διαταραχών (Dankers et al., 2017).

Όπως φάνηκε από αποτελέσματα χρόνιων ερευνών, η ανεπάρκεια της βιταμίνης D, αύξησε τον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού τόσο στις προεμμηνοπαυσιακές όσο και στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και προκάλεσε 7,5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με καρκίνο του μαστού σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (O'Brien et al., 2017). Από την άλλη πλευρά, πολλές επιδημιολογικές μελέτες έχουν διερευνήσει τη συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης φυλλικού οξέος, του επιπέδου του κυκλοφορούντος φυλλικού οξέος και του κινδύνου για καρκίνο του μαστού. Ωστόσο, τα ευρήματα ήταν ασυνεπή μεταξύ των μελετών. Όπως έχει φανεί από μετα-αναλύσεις, η αυξημένη πρόσληψη φυλλικού οξέος μειώνει τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού για τις γυναίκες με υψηλότερο επίπεδο πρόσληψης αλκοόλ και για όσες γυναίκες είχαν ημερήσια πρόσληψη φυλλικού οξέος μεταξύ 153 και 400 mg/day (Chen P. et al., 2014). Τον ισχυρισμό αυτό αντικρούουν πιο πρόσφατα δεδομένα, όπου όπως φάνηκε από δημοσιευμένες μελέτες από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Έρευνας για τον Καρκίνο (WCRF), τα υψηλά επίπεδα φυλλικού οξέος μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού (Lilleycrop K. and WCRF) και απαιτείται περαιτέρω έρευνα για την αποσαφήνιση της ευεργετικής του δράσης. Όσο αφορά τις πολυφαινόλες, έχει φανεί πως έχουν αντιοξειδωτική δράση και μπορούν να βρεθούν σε μια μεγάλη ποικιλία τροφίμων όπως φρούτα, λαχανικά, δημητριακά, σοκολάτα, ξηρά όσπρια, πράσινο τσάι, καφές, σόγια και κόκκινο κρασί (Scalbert A. et al., 2005) και σχετίζονται επίσης στην αναστολή των βιοχημικών μονοπατιών που προάγουν την φλεγμονή και εν τέλη την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων στον ανθρώπινο οργανισμό (Shaikh A et al., 2019).

Ο ψευδάργυρος συμβάλλει στη ρύθμιση πολλών ενδο- και εξωκυτταρικών οδών που εμπλέκονται στον πολλαπλασιασμό, τη διαφοροποίηση, την ανάπτυξη, την απόπτωση και τον μετασχηματισμό των κυττάρων (Maret W. et al., 2009), (Yan W. et al., 2007), (Sri Krishna S. et al., 2003). Ο ψευδάργυρος βρίσκεται σε αφθονία στους κρόκους των αυγών, στο κρέας, στα πουλερικά, στα όσπρια, στα φιστίκια, στο άπαχο γάλα, στο σιτάρι και στο κακάο (Murphy E. et al., 1975). Η ανεπάρκεια αυτού του μικροθρεπτικού συστατικού

παίζει σημαντικό ρόλο στην αντιγραφή και επιδιόρθωση του DNA διαταράσσοντας τις πρωτεΐνες και τις μοριακές δράσεις που εμπλέκονται σε αυτή τη διαδικασία (Yan W. et al., 2007), (Sri Krishna S. et al., 2003). Αν και υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία για την άμεση επίδραση της πρόσληψης ψευδάργυρου στον καρκίνο του μαστού, σε ορισμένες μελέτες, η επίδραση της πρόσληψης ψευδάργυρου έχει διερευνηθεί. Για παράδειγμα, οι Kelleher et al., 2009, εξέτασαν την επίδραση της ανεπάρκειας ψευδαργύρου στις θηλάζουσες γυναίκες κατά τη διάρκεια της γαλουχίας. Η ανεπάρκεια ψευδαργύρου ενοχοποιήθηκε για την εξέλιξη και την ανάπτυξη του καρκίνου του μαστού, καθώς είχε ως αποτέλεσμα ακατάλληλο μεταβολισμό ψευδαργύρου και ως εκ τούτου καρκίνο του μαστού (Kelleher SL. et al., 2009).

Το σελήνιο (Se) είναι ένα μικροθρεπτικό συστατικό απαραίτητο για την ανθρώπινη υγεία και σχετίζεται με πολλαπλές ασθένειες, συμπεριλαμβανομένων των καρκίνων (Fairweather-Tait S.J. et al., 2011). Το Se λαμβάνεται φυσικά από τρόφιμα όπως τα κρεμμύδια, το μπρόκολο και τα δημητριακά, ανάλογα με την περιεκτικότητα σε Se του εδάφους στο οποίο καλλιεργήθηκαν. Η επαρκής πρόσληψη ψευδαργύρου είναι απαραίτητη, καθώς η ανεπάρκεια ψευδαργύρου μπορεί να βλάψει την αντιγραφή του DNA και να προάγει τη μη φυσιολογική ανάπτυξη των κυττάρων (Shaikh A et al., 2019). Επιπρόσθετα, μέταλλα όπως ο χαλκός, ο σίδηρος και το σελήνιο, λόγω της δράσης τους σε διάφορα μεταβολικά μονοπάτια του ανθρώπινου οργανισμού, εμπλέκονται άμεσα στην μεθυλίωση του DNA των κυττάρων όταν βρίσκονται σε ποσότητες ανεπαρκείς για τον ανθρώπινο οργανισμό, προκαλώντας αλλαγές στον τρόπο έκφρασης των φυσιολογικών κυττάρων. (Cuenca-Micó & Aceves, 2020). Τέλος, το βήτα-καροτένιο είναι ένα από τα 600 καροτενοειδή που μπορούν εν μέρει να μετατραπούν σε βιταμίνη A στο σώμα και έχουν προστατευτικό ρόλο ενάντια στον καρκίνο του μαστού, λόγω της δέσμευσης των ελεύθερων ριζών που προκαλούν το οξειδωτικό στρες και κατά συνέπεια διεγείρουν την καρκινογένεση των κυττάρων (Cho et al., 2003).

## **2.8 ΕΚΘΕΣΕΙΣ ΠΡΩΙΜΗΣ ΖΩΗΣ ΚΑΙ Ο ΓΕΝΙΚΟΤΕΡΟΣ ΤΡΟΠΟΣ ΖΩΗΣ ΣΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ**

Η περιγεννητική περίοδος, η παιδική ηλικία και η εφηβεία είναι σημαντικά διαστήματα της ζωής του ανθρώπου για την ανάπτυξη του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού (Ruder et al., 2008). Η έκθεση σε οιστρογόνα καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής παίζει σημαντικό ρόλο στην αύξηση του κινδύνου καρκίνου του μαστού (Key et al., 2002), (Eliassen et al., 2006) και η έκθεση στα ενδογενή οιστρογόνα θεωρείται ότι είναι υψηλότερη στη μήτρα το συγκεκριμένο ηλικιακό διάστημα (Trichopoulos D., 1990). Η πρώιμη ζωή και η εφηβεία είναι κρίσιμα στάδια ζωής για την ωρίμανση του άξονα της υποθαλαμικής υπόφυσης των ωοθηκών, ο οποίος ρυθμίζει την παραγωγή ορμονών των ωοθηκών, συμπεριλαμβανομένων των οιστρογόνων και της προγεστερόνης, δηλαδή των δύο βασικών ορμονών που είναι υπαίτιες για την εμφάνιση καρκίνου του

μαστού (Ruder et al., 2008). Επιπλέον, η πλειονότητα της ανάπτυξης του μαστού συμβαίνει κατά την εφηβεία υπό την επίδραση αυτών των ορμονών και ο ιστός του μαστού δεν διαφοροποιείται πλήρως παρά μόνο μετά την πρώτη πλήρη εγκυμοσύνη (Russo J and IH., 1997). Επομένως, όπως φαίνεται, η πρώιμη ζωή μπορεί να είναι μια περίοδος κατά την οποία το στήθος είναι πιο ευαίσθητο σε καρκινογόνες επιδράσεις. Συμπληρωματικά των προαναφερθέντων, το ύψος της παιδικής ηλικίας, η ανάπτυξη, η διατροφή και ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ), έχουν επίσης συσχετιστεί με τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού αργότερα στη ζωή (Ruder et al., 2008). Τα στοιχεία σχετικά με τη διατροφή της παιδικής ηλικίας είναι περιορισμένα και ασαφή, αλλά ο ΔΜΣ του παιδιού και του εφήβου φαίνεται να σχετίζεται αντιστρόφως με τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού με εξαιρετική πολυπλοκότητα (Ruder et al., 2008). Έτσι λοιπόν, συμπεραίνουμε ότι τα διαθέσιμα βιβλιογραφικά δεδομένα υποδηλώνουν μια θετική σχέση μεταξύ του κινδύνου για καρκίνο του μαστού και του βάρους γέννησης (Sanderson M. et al., 1996) αλλά και του ύψους του εφήβου/έφηβης (Mehta et al., 2001), όμως καθώς η σχέση της διατροφής των εφήβων και του κινδύνου καρκίνου του μαστού μετέπειτα ως ενήλικες είναι έμμεση, η σχέση διατροφής - κατάστασης βάρους - αύξησης βάρους στην παιδική ηλικία, αξίζει περαιτέρω προσοχή και ανάλυση. Οι αλλαγές στον τρόπο ζωής αποδεικνύονται σημαντικές για την πρόληψη του καρκίνου του μαστού. Η διατροφή, η σωματική δραστηριότητα, το κάπνισμα, η χρήση αλκοόλ και η χρήση βιταμινών και μετάλλων είναι βασικοί παράγοντες που επηρεάζουν τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού στις γυναίκες (Hashemi et al., 2014).

### **2.8.1 Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΑΛΚΟΟΛ ΣΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ**

Η κατανάλωση αλκοόλ έχει συνδεθεί με περισσότερες από 200 ασθένειες όπως η κίρρωση, οι μολυσματικές ασθένειες, οι καρδιαγγειακές παθήσεις, η πρώιμη άνοια και ο καρκίνος (World Cancer Research Fund & American Institute for Cancer Research, 2018). Σε πολλές χώρες, η κατανάλωση αλκοόλ αποτελεί πρόβλημα δημόσιας υγείας, καθώς τα αλκοολούχα ποτά είναι αιτία διαφόρων μορφών καρκίνου, ανεξάρτητα από τον τύπο του αλκοολούχου ποτού που καταναλώνεται. Αυτό συμβαίνει επειδή όλο το αλκοόλ περιέχει αιθανόλη και η αιθανόλη είναι η ένωση που προκαλεί καρκίνο. Ο βαθμός στον οποίο τα αλκοολούχα ποτά αποτελούν αιτία διαφόρων μορφών καρκίνου εξαρτάται από την ποσότητα και τη συχνότητα του αλκοόλ που καταναλώνεται (World Cancer Research Fund & American Institute for Cancer Research, 2018). Οι ακριβείς μηχανισμοί που διέπουν τη σχέση μεταξύ της κατανάλωσης αλκοόλ και ορισμένων μορφών καρκίνου δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Ένας μεγάλος αριθμός πειραματικών στοιχείων έχει δείξει ότι η ακεταλδεΐδη, ο κύριος και ο πιο τοξικός μεταβολίτης του αλκοόλ, διαταράσσει τη σύνθεση και την επισκευή του DNA και, ως εκ τούτου, μπορεί να συμβάλει σε έναν καρκινογόνο καταρράκτη. Η υψηλότερη κατανάλωση αιθανόλης



προκαλεί επίσης οξειδωτικό στρες μέσω της αυξημένης παραγωγής δραστικών ειδών οξυγόνου, τα οποία είναι δυνητικά γονιδιο-τοξικά. Ακόμη, όσοι καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες αλκοόλ για πολλά χρόνια, μπορεί να έχουν δίαιτες που στερούνται βασικών θρεπτικών συστατικών, όπως το φυλλικό οξύ, καθιστώντας τους ιστούς-στόχους πιο ευαίσθητους στις καρκινογόνες επιδράσεις του αλκοόλ.

Εκτεταμένα επιδημιολογικά δεδομένα έχουν συνδέσει την κατανάλωση αλκοόλ με τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού (Seitz et al., 2012), (Dumitrescu & Shields, 2005), (Fernandez, 2011). Μετα-αναλύσεις έχουν βρει ότι στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, αύξηση κατά 10 γραμμάρια αλκοόλης την ημέρα, αυξάνει κατά 9% τον κίνδυνο, είτε πρόκειται για κατανάλωση μπύρας, κρασιού ή αλκοολούχων ποτών γενικότερα (World Cancer Research Fund & American Institute for Cancer Research, 2018). Σε γενικότερες γραμμές, ανεξαρτήτως εμμηνοπαυσιακής κατάστασης, έχει φανεί ότι η συνολική εκτιμώμενη συσχέτιση είναι κατά προσέγγιση 30-50% αύξηση του κινδύνου καρκίνου του μαστού από 15-30 γραμμάρια/ημέρα κατανάλωση αλκοόλ, δηλαδή περίπου 1-2 ποτά/ημέρα (Terry et al., 2006), (Smith-Warner et al., 1998). Επίσης, μια μετα-ανάλυση 53 μελετών ανέφερε ότι σε σύγκριση με γυναίκες που απείχαν από την κατανάλωση αλκοόλ, ο σχετικός κίνδυνος καρκίνου του μαστού αυξήθηκε κατά 32% για όσες κατανάλωναν 35-44 gr αλκοόλης /ημέρα, δηλαδή 3-4 ποτά την ημέρα και κατά 46% για όσες κατανάλωναν  $\geq 45$  gr αλκοόλης/ημέρα, δηλαδή περισσότερα από 4 ποτά την ημέρα (Hamajima et al., 2002). Εν τέλη, ο σχετικός κίνδυνος καρκίνου του μαστού αυξάνεται κατά 7% για κάθε επιπλέον 10 γραμμάρια αλκοόλ που καταναλώνονται ανά ημέρα (Hamajima et al., 2002).

### **2.8.2 Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ**

Αρκετοί περιβαλλοντικοί παράγοντες, συμπεριλαμβανομένου του καπνίσματος, έχουν μελετηθεί εκτενώς στην ενίσχυση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού, όμως τα επιδημιολογικά στοιχεία αν και παραμένουν ασαφή, έχουν διαπιστώσει ορισμένες συσχετίσεις που αυξάνουν τον σχετικό κίνδυνο. Το κάπνισμα είναι ένας πιθανός τροποποιήσιμος παράγοντας κινδύνου για τον καρκίνο του μαστού, ο οποίος αποτελεί το 30% του γυναικείου καρκίνου και είναι η δεύτερη αιτία θανάτων από καρκίνο το 2020 (Xu et al., 2020). Σε γενικότερες γραμμές, το κάπνισμα είναι η κύρια αιτία καρκίνου παγκοσμίως, προκαλώντας περισσότερους από 7 εκατομμύρια θανάτους κάθε χρόνο (WCRF and American Institute for Cancer Research, 2018). Ο καπνός του τσιγάρου περιέχει πολλές γνωστές καρκινογόνες ουσίες, συμπεριλαμβανομένων των πολυκυκλικών αρωματικών υδρογονανθράκων, των αρωματικών αμινών και των νιτροζαμινών, οι οποίες προωθούν την εμφάνιση καρκίνου του μαστού, κυρίως στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, αφού στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, η δράση κατά των οιστρογόνων από το κάπνισμα δεν μπορεί να υπερνικήσει τα ήδη υπάρχον υψηλά επίπεδα ενδογενούς κυκλοφορίας των

οιστρογόνων. Για τον λόγο αυτό, γενικότερα, η επίδραση του καπνίσματος στον θετικό σε ER καρκίνο του μαστού, μπορεί να προέρχεται από την επίδραση του καπνίσματος παρόμοια με αυτή που προκαλούν τα οιστρογόνα (Xu et al., 2020), (Meek & Finch, 1999).

Στην συνέχεια, σε μετα-ανάλυση των Khuder S. et al. το 2001, από μελέτες που διεξήχθησαν από το 1984 έως το 2001 σχετικά με την σχέση του καπνού και του καρκίνου του μαστού, φάνηκε πως το κάπνισμα είναι ένας ασθενής παράγοντας κινδύνου για καρκίνο του μαστού και ο κίνδυνος είναι υψηλότερος στην προεμμηνοπαυσιακή περίοδο και σε όσους ξεκίνησαν το κάπνισμα σε νεαρή ηλικία. Από την άλλη πλευρά, πρόσφατη μελέτη που δημοσιεύτηκε στο Breast Cancer Research το 2017, παρέδωσε αποτελέσματα που δείχνουν ότι το κάπνισμα σχετίζεται με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού, με έμφαση στις γυναίκες που ξεκίνησαν να καπνίζουν στην εφηβεία τους ή που έχουν οικογενειακό ιστορικό εμφάνισης καρκίνου του μαστού (Rosenberg J., 2017). Με ιδιαίτερο ενδιαφέρον στα πιο πρόσφατα επιστημονικά δεδομένα, τα οποία αντλήθηκαν από 102.927 γυναίκες από το Ηνωμένο Βασίλειο και οι οποίες μεταξύ του χρονικού διαστήματος 2003 έως 2013 συμπλήρωσαν ένα ερωτηματολόγιο που αποτελούνταν από ερωτήσεις σχετικά με την ηλικία έναρξης του καπνίσματος, τον αριθμό των τσιγάρων ανά ημέρα και πως αυτός ο αριθμός τσιγάρων άλλαξε ανάλογα με την περίοδο της ζωής τους. Επίσης, συσχετίστηκε και η ύπαρξη ή απουσία οικογενειακού ιστορικού της νόσου.

Έτσι λοιπόν, φάνηκε ότι οι γυναίκες που είχαν καπνίσει έστω και 1 φορά στην ζωή τους είχαν 14% περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν καρκίνο του μαστού. Επίσης, οι γυναίκες που ξεκίνησαν το κάπνισμα πριν από τα 17 τους έτη είχαν 24% περισσότερες πιθανότητες ενώ μεταξύ των ηλικιών 17 με 19 ετών το ποσοστό μειώθηκε στο 15%. Όσες κάπνιζαν περισσότερο από 10 χρόνια είχαν 21% υψηλότερο κίνδυνο και 22% για περισσότερο από 30 χρόνια χρήσης του καπνού. Αν ταυτόχρονα, υπήρχε και οικογενειακό ιστορικό, τότε η έναρξη του καπνίσματος μετά την ηλικία των 20 ετών αύξησε τον κίνδυνο κατά 56% και για περισσότερο από 5 έτη μετά την πρώτη έμμηνο ρύση τους αύξησε τον κίνδυνο κατά 53% (Rosenberg J., 2017).

Εν κατακλείδι, η μη χρήση του καπνού ή η διακοπή του καπνίσματος συστήνεται για την μείωση του κινδύνου ανάπτυξης γενικότερα καρκίνου, σε συνδυασμό με την διατήρηση ενός υγιούς βάρους και διατήρησης τακτικής φυσικής δραστηριότητας με βάση τις οδηγίες της Αμερικανικής Ένωσης του Καρκίνου για το 2018.

### 2.8.3 Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΘΗΛΑΣΜΟΥ ΣΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Το μητρικό γάλα παρέχει μια πλήρη πηγή διατροφής για τα νεογέννητα και μικρά βρέφη, καθώς και βιοδραστικούς παράγοντες που αυξάνουν το ανώριμο ανοσοποιητικό σύστημα του βρέφους, παρέχοντας προστασία από μόλυνση και άλλους παράγοντες που βοηθούν την πέψη του βρέφους και την απορρόφηση των θρεπτικών ουσιών (WHO/UNICEF, 2003). Ως «αποκλειστικός θηλασμός» ορίζεται η παροχή στο μωρό μόνο μητρικού γάλατος (συμπεριλαμβανομένης της απευθείας σίτισης από το στήθος ή της σίτισης με μητρικό γάλα που έχει συλλεχθεί και αποθηκευτεί σε θήλαστρο) και όχι άλλα υγρά ή στερεά τρόφιμα, ούτε καν νερό (WHO, 2009). Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) συνιστά τα μωρά να θηλάζουν αποκλειστικά (να λαμβάνουν μόνο μητρικό γάλα) για τους πρώτους έξι μήνες της ζωής τους, για την υγεία τόσο της μητέρας όσο και του παιδιού και ότι ο θηλασμός θα πρέπει να συνεχίζεται για έως και δύο χρόνια ή περισσότερο, μαζί με άλλα κατάλληλα φαγητά και ποτά (WHO/UNICEF, 2003), (WHO, 2009). Το ποσοστό των μωρών που έχουν λάβει μητρικό γάλα είναι υψηλότερο σε χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος χώρες παρά σε χώρες υψηλού εισοδήματος και είναι 80% υψηλότερο σε όλες τις χώρες εκτός από τη Γαλλία, την Ισπανία και τις ΗΠΑ (Victora et al., 2016). Όμως, μόνο το 47% των βρεφών που είναι κάτω των έξι μηνών θηλάζουν αποκλειστικά (WHO, 2017) και η διάρκεια του θηλασμού τείνει να είναι μικρότερη στις χώρες υψηλού εισοδήματος έναντι των χωρών χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος (Victora et al., 2016). Επιπρόσθετα, μέσω έρευνας του World Cancer Research Fund International το 2017, φάνηκε ότι τα παιδιά που θηλάζουν είναι λιγότερο πιθανό να είναι υπέρβαρα ή παχύσαρκα στην ενήλικη ζωή τους, προάγοντας έτσι την πρόληψη εμφάνισης καρκίνου του μαστού στην ενήλικη ζωή μέσω του επιβλαβούς ρόλου της παχυσαρκίας (Brown S and WCRF, 2017). Επιπλέον, σε μια μετα-ανάλυση που δημοσιεύτηκε το 2015, από ανάλυση μελετών που αφορούσαν την επίδραση του θηλασμού στην ανάπτυξη καρκίνου του μαστού, φάνηκε ότι και για τις 27 μελέτες που αφορούσαν 13.907 περιπτώσεις καρκίνου του μαστού, έδειξαν ότι ο θηλασμός συσχετίστηκε αντιστρόφως με τον κίνδυνο, ανεξαρτήτως χρονικού διαστήματος που κράτησε ο θηλασμός των γυναικών στα παιδιά τους (Zhou Y. et al., 2015). Το εύρημα αυτό επιβεβαιώνει και μια επιπλέον μετα-ανάλυση από 8 μελέτες κοορτής και 19 μελέτες περιπτώσεων-μαρτύρων, με συνολικό δείγμα 36.881 περιπτώσεων καρκίνου του μαστού και το δείγμα μελετήθηκε ως προς το ορμονικό προφίλ που σχετίζεται με την κατάσταση του υποδοχέα (θετικός ή αρνητικός σε ορμόνες τύπος καρκίνος του μαστού) (Islami F. et al., 2015). Φάνηκε λοιπόν ότι υπάρχει μια προστατευτική επίδραση του μητρικού θηλασμού έναντι των αρνητικών σε ορμονικούς υποδοχείς καρκίνους, οι οποίοι είναι πιο συχνοί σε νεότερες γυναίκες και γενικά έχουν χειρότερη πρόγνωση από άλλους υποτύπους καρκίνου του μαστού. Όμως, όσο αφορά την συσχέτιση μεταξύ του θηλασμού και του καρκίνου του μαστού με θετικούς υποδοχείς χρειάζεται περισσότερη διερεύνηση με βάση τις παρατηρήσεις της επιστημονικής κοινότητας (Islami F. et al., 2015).

Σημαντικό να αναφερθεί είναι η θετική επίδραση του αποκλειστικού θηλασμού των γυναικών στα βρέφη τους έναντι των γυναικών που δεν θηλάζουν και φαίνεται ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης τόσο σε προεμμηνοπαυσιακές όσο και σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, μειώνεται σημαντικά (Unar-Munguía, M. et al., 2017).

Όσο αφορά τον κύριο μηχανισμό μέσω του οποίου η γαλουχία ή θηλασμός, θα μπορούσε εύλογα να επηρεάσει τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού είναι μέσω της ορμονικής επιρροής των σχετικών περιόδων αμηνόρροιας και υπογονιμότητας, καθώς αλλάζει η έκθεση του οργανισμού σε συγκεκριμένες ορμόνες, ιδιαίτερα στα ανδρογόνα, τα οποία παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του κινδύνου για καρκίνο του μαστού (WCRF & AICR, 2018) και ιδιαίτερα για τον μετεμμηνοπαυσιακό καρκίνο του μαστού (Key T et al., 2002). Επιπλέον, η διαρκής απολέπιση του ιστού του μαστού κατά τη διάρκεια της γαλουχίας και η έντονη επιθηλιακή απόπτωση στο τέλος της γαλουχίας, μπορεί επίσης να μειώσει τον κίνδυνο, μέσω της απομάκρυνσης των κυττάρων, που έχουν υποστεί βλάβη και μεταλλάξεις στο DNA τους (WCRF & AICR, 2018).

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3<sup>ο</sup>

### 3.1 Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΕΝΕΡΓΟΥ ΤΡΟΠΟΥ ΖΩΗΣ ΣΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

Ένας από τους βασικότερους τροποποιήσιμους παράγοντες του τρόπου ζωής που έχει μελετηθεί εκτενώς τα τελευταία χρόνια για την ευεργετική του επίδραση σε πολλούς τομείς της ανθρώπινης υγείας, είναι η φυσική δραστηριότητα. Ως σωματική δραστηριότητα ορίζεται κάθε κίνηση που χρησιμοποιεί σκελετικούς μύες και απαιτεί περισσότερη ενέργεια από την ανάπαυση (National Cancer Institute, 2017). Συντριπτικά είναι τα στοιχεία που αποδεικνύουν ότι η μακροχρόνια φυσική δραστηριότητα σχετίζεται με μεγαλύτερη διάρκεια ζωής, αναστέλλοντας την εμφάνιση παραπάνω από 40 χρόνιων παθήσεων-ασθενειών που προσβάλλουν την ανθρώπινη υγεία στις μέρες μας, μια εκ των οποίων αποτελεί και ο καρκίνος (Lauriola et al., 2015). Η σωματική δραστηριότητα έχει επίδραση σε πολλά σωματικά συστήματα, συμπεριλαμβανομένων των ενδοκρινολογικών, ανοσολογικών και μεταβολικών διεργασιών, οι οποίες με τη σειρά τους μπορούν να επηρεάσουν τον κίνδυνο ανάπτυξης αρκετών καρκίνων (World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, 2018). Επιπλέον, μελέτες έχουν δείξει ότι η αερόβια άσκηση μπορεί να μειώσει το οξειδωτικό στρες και να ενισχύσει τους μηχανισμούς επιδιόρθωσης του DNA στους ανθρώπους και επομένως αναμένεται να καταστείλει την καρκινογένεση (Friedenreich et al., 2010). Τα σωματικά δραστήρια άτομα τείνουν επίσης να έχουν μεγαλύτερη έκθεση στο ηλιακό φως και κατά συνέπεια υψηλότερα επίπεδα βιταμίνης D, η οποία μπορεί να τροποποιήσει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων (Woloszynska-Read et al., 2011).

Εντούτοις, οι νέες τεχνολογίες έχουν ενθαρρύνει τους ανθρώπους να αυξάνουν τον χρόνο που αφιερώνουν σε καθιστικές συμπεριφορές, όπως να κάθονται στο αυτοκίνητο και να παρακολουθούν τηλεόραση, καθώς και να χρησιμοποιούν υπολογιστές, ηλεκτρονική ψυχαγωγία και κινητά τηλέφωνα. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας εκτιμά ότι το 2010, παγκοσμίως περίπου το 23 τοις εκατό των ενηλίκων έκανε λιγότερο από το συνιστώμενο επίπεδο δραστηριότητας τουλάχιστον 150 λεπτών μέτριας έντασης αερόβια σωματική δραστηριότητα την εβδομάδα (WHO, 2010). Το ποσοστό των ενηλίκων σε χώρες υψηλού εισοδήματος που δεν πληρούν τα συνιστώμενα επίπεδα δραστηριότητας είναι υψηλότερο ενώ ταυτόχρονα τα ανεπαρκή επίπεδα σωματικής δραστηριότητας έχουν συνδεθεί με μια σειρά προβλημάτων υγείας, όπως καρδιαγγειακές παθήσεις, εγκεφαλικό επεισόδιο, διαβήτης, παχυσαρκία, κακή υγεία των οστών και κατάθλιψη (WHO, 2010). Επίσης, η σωματική δραστηριότητα βελτιώνει την ποιότητα ζωής του ατόμου, προάγοντας την ευεξία του και συμβάλλοντας στην διατήρηση ενός υγιούς βάρους ανάλογα με τις ανάγκες του κάθε οργανισμού. Ενώ η επιστημονική έκθεση του 2018 με τίτλο «Physical Activity Guidelines for Americans» κατέληξε στο

συμπέρασμα ότι υπάρχουν ουσιαστικές ενδείξεις ότι υψηλότερες ποσότητες σωματικής δραστηριότητας μειώνουν τον συνολικό κίνδυνο καρκίνου του μαστού, ανέφερε επίσης ότι υπάρχουν μόνο περιορισμένα στοιχεία για τη σχέση στις γυναίκες με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού, όπως και για τις γυναίκες με οικογενειακό ιστορικό (Physical Activity Guidelines Committee, 2018).

### **3.2 Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΕΝΕΡΓΟΥ ΤΡΟΠΟΥ ΖΩΗΣ ΣΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ**

Μέσω της διατήρησης ενός φυσιολογικού και υγιούς σωματικού βάρους, ο συνδυασμός μιας υγιεινής διατροφικής συμπεριφοράς και μιας τακτικής φυσικής δραστηριότητας, επιτυγχάνεται η μείωση του κινδύνου για ανάπτυξη καρκίνου του μαστού (Cancer Research UK, 2021) όπως έχει μελετηθεί και περιγραφεί σε διάφορες επιστημονικές μελέτες, οι οποίες θα περιγραφούν παρακάτω. Όπως έχει φανεί, η επίδραση της σωματικής δραστηριότητας στον μειωμένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού, πιθανόν σχετίζεται μέσω πολλαπλών αλληλένδετων βιολογικών οδών του ανθρώπινου οργανισμού, όπως η παχυσαρκία, οι ορμόνες του φύλου, η αντίσταση στην ινσουλίνη, οι λιποκίνες και η χρόνια φλεγμονή (Lynch et al., 2010), όπου θα περιγραφούν αναλυτικά στο κεφάλαιο αυτό.

Αρχικά, μια σημαντική μετα-ανάλυση του 2010 (Lynch et al., 2010), με βάση δεδομένα από 73 μελέτες, 40 εκ των οποίων ήταν μελέτες περιπτώσεων ελέγχου και 33 μελέτες κοορτής, που έχουν πραγματοποιηθεί παγκοσμίως σχετικά με την συσχέτιση της σωματικής δραστηριότητας και του κινδύνου για ανάπτυξη καρκίνου του μαστού, έδειξαν ότι 29 από τις 73 μελέτες που εξετάστηκαν (40%) βρήκαν στατιστικά σημαντική μείωση κινδύνου για καρκίνο του μαστού όταν συγκρίνουν το υψηλότερο έναντι του χαμηλότερου επιπέδου σωματικής δραστηριότητας 8 από τις 73 μελέτες (11%) είχαν οριακή στατιστικά σημαντική μείωση του κινδύνου καρκίνου του μαστού, 14 από τις 73 μελέτες (19%) βρήκαν στατιστικά μη σημαντική μείωση του κινδύνου του μαστού, 19 από τις 73 μελέτες (26%) παρήγαγαν μηδενικά αποτελέσματα και 3 από τις 73 μελέτες έδειξαν ότι υπάρχει στατιστικά μη σημαντικός αυξημένος κίνδυνος καρκίνου του μαστού μεταξύ των πιο σωματικά δραστήριων γυναικών (Lynch et al., 2010). Οι συγγραφείς αναφέρουν ότι οι μη σημαντικές συσχετίσεις πιθανόν να οφείλονται σε  $\chi\chi\chi$

Στατιστικά σημαντικές μειώσεις κινδύνου αναφέρθηκαν τόσο συχνά στις μελέτες περιπτώσεων ασθενών - μαρτύρων (στις 16 μελέτες από τις συνολικά 40 μελέτες, με ποσοστό 40%) όσο και στις μελέτες κοορτής (στις 13 μελέτες από τις συνολικά 33 μελέτες, με ποσοστό 39%). Και στις 73 συνολικά μελέτες που επιλέχθηκαν, υπήρξε μέση μείωση κινδύνου κατά 25%, με ισχυρότερη επίδραση στις μελέτες περιπτώσεων ελέγχου (μέση μείωση κινδύνου 30%) από ό,τι στις μελέτες κοορτής (μείωση κινδύνου 20%) (Lynch et al., 2010).

Επιπρόσθετα, όσο αφορά τον τύπο/είδος της άσκησης, οι σωματικές δραστηριότητες ταξινομήθηκαν σε δραστηριότητες που πραγματοποιούνται:

- στον επαγγελματικό χώρο
- για ψυχαγωγικούς σκοπούς
- στο περπάτημα ή την ποδηλασία
- στις οικιακές δραστηριότητες

Έτσι λοιπόν, φάνηκε ότι οι μεγαλύτερες μειώσεις ως προς τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού βρέθηκαν για την ψυχαγωγική και οικιακή δραστηριότητα (μέσος όρος 21%), ακολουθούμενη από το περπάτημα ή την ποδηλασία (18%) και τέλος την επαγγελματική δραστηριότητα (13%) (Lynch et al., 2010). Επίσης, όσο αφορά την ένταση της άσκησης, η συμμετοχή σε μέτριας έντασης σωματική δραστηριότητα συνδέθηκε με μέσο μειωμένο κίνδυνο, ενώ μια ελαφρώς μεγαλύτερη μείωση κινδύνου βρέθηκε για έντονη σωματική δραστηριότητα. Ομοίως, μεγαλύτερες μειώσεις στον κίνδυνο καρκίνου του μαστού παρατηρήθηκαν με μεγαλύτερη διάρκεια δραστηριότητας (Lynch et al., 2010). Οι μελέτες αξιολόγησαν επίσης τη σωματική δραστηριότητα που εκτελείται κατά τη διάρκεια διαφορετικών περιόδων της ζωής: εφηβεία, πρώιμη ενήλικη ζωή (20 ετών), μέση ενήλικη ζωή (μεταξύ 30 και 40 ετών) και πιο αργά στην ενήλικη ζωή (>50 ετών). Αν και παρατηρήθηκαν μειώσεις κινδύνου για τη σωματική δραστηριότητα που εκτελείται σε κάθε ηλικιακή περίοδο, η δραστηριότητα μετά την ηλικία των 50 ετών φάνηκε να έχει ελαφρώς ισχυρότερη επίδραση από προηγούμενες περιόδους δραστηριότητας (μέση μείωση κινδύνου 17%). Η μέση μείωση του κινδύνου καρκίνου του μαστού που σχετίζεται με τη σωματική δραστηριότητα κατά την εφηβεία ήταν 16%, κατά την πρώιμη ενήλικη ζωή ήταν 8%, και κατά τη μέση ενήλικη ζωή ήταν 15% (Lynch et al., 2010).

Σημαντικό είναι να αναφερθεί η επίδραση του καθιστικού τρόπου ζωής στον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Πιο αναλυτικά, με βάση τα δεδομένα μιας συστηματικής ανασκόπησης του 2021, η οποία είχε ως στόχο να αξιολογήσει ποσοτικά τη συμβολή της καθιστικής εργασίας στον κίνδυνο καρκίνου του μαστού, φάνηκε πως η καθιστική συμπεριφορά στον επαγγελματικό τομέα συσχετίστηκε με 15,5% αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού

Είναι σημαντικό να μειωθεί ο καθιστικός χρόνος στην εργασία και να εξασφαλιστεί χρόνος για σωματική δραστηριότητα ελεύθερου χρόνου μεταξύ των εργαζομένων σε καθιστική ζωή ως πρωταρχικό προληπτικό μέτρο.

Επιπλέον, η μελέτη Sister είναι μια προοπτική μελέτη κοορτής με δείγμα 50.884 περιπτώσεις γυναικών, ηλικίας 35–74 ετών κατά το χρονικό διάστημα 2003 με 2009, που επικεντρώθηκε σε περιβαλλοντικούς παράγοντες κινδύνου και στον τρόπο ζωής για τον καρκίνο του μαστού (Sandler et al., 2017). Οι γυναίκες ήταν επιλέξιμες εάν είχαν μια αδερφή που είχε διαγνωστεί με καρκίνο του μαστού, αλλά δεν είχαν

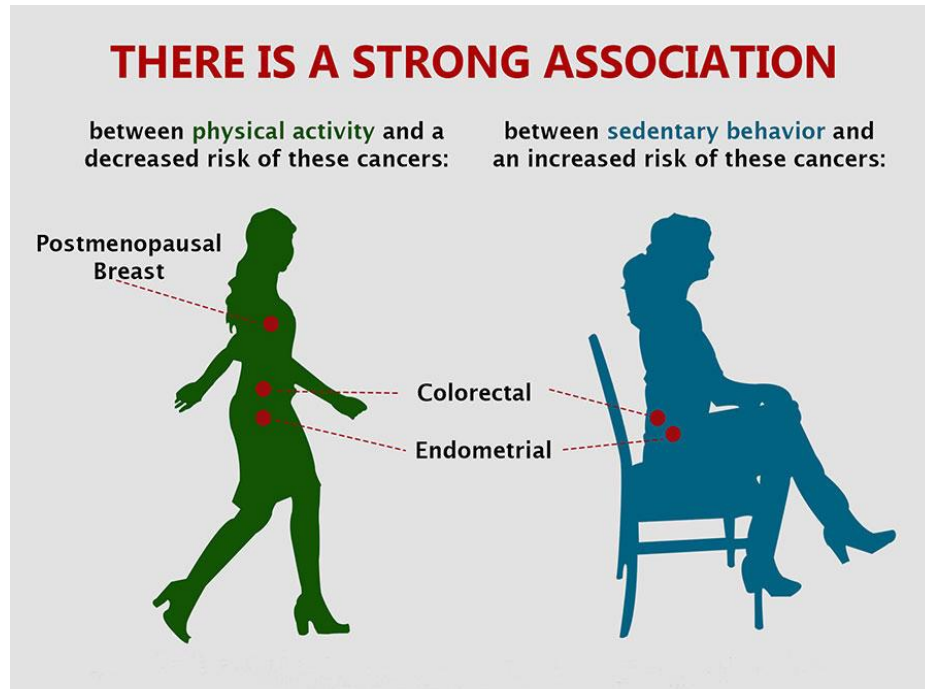
προηγούμενη διάγνωση καρκίνου του μαστού οι ίδιες κατά την έναρξη. Στην αρχή, όλες οι γυναίκες ολοκλήρωσαν μια ολοκληρωμένη τηλεφωνική συνέντευξη, η οποία αξιολόγησε πληροφορίες σχετικά με παράγοντες αναπαραγωγής, δημογραφικούς και τρόπου ζωής, το ιατρικό τους ιστορικό καθώς και περιβαλλοντικές εκθέσεις. Όσο αφορά την αξιολόγηση για την φυσική δραστηριότητα, η ψυχαγωγική σωματική δραστηριότητα αξιολογήθηκε κατά τη διάρκεια της βασικής συνέντευξης. Ζητήθηκε από τις γυναίκες να αναφέρουν όλες τις αθλητικές τους δραστηριότητες/ασκήσεις, στις οποίες συμμετείχαν τουλάχιστον μία φορά/εβδομάδα για τουλάχιστον ένα μήνα τους τελευταίους 12 μήνες, πόσους μήνες έκαναν κάθε δραστηριότητα, τον αριθμό των ημερών την εβδομάδα κατά τη διάρκεια αυτών των μηνών καθώς και τον χρόνο ανά ημέρα. Αυτό χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό του συνολικού μέσου όρου ωρών/εβδομάδας ψυχαγωγικής σωματικής δραστηριότητας για τους τελευταίους 12 μήνες. Οι ώρες MET (μεταβολικό ισοδύναμο) είναι μια πρόσθετη μέτρηση που χρησιμοποιείται για τη μέτρηση της φυσικής δραστηριότητας που ενσωματώνει την ένταση της δραστηριότητας επιπλέον της διάρκειας (Ainsworth et al., 2000). Σε κάθε σωματική δραστηριότητα δίνεται μια τιμή που αντιπροσωπεύει το πολλαπλάσιο του μεταβολικού ρυθμού για αυτή τη δραστηριότητα έναντι του μεταβολικού ρυθμού ηρεμίας. Για παράδειγμα, μια δραστηριότητα one-MET αντιπροσωπεύει τον μεταβολικό ρυθμό ηρεμίας σε κατάσταση ηρεμίας, ενώ μια δραστηριότητα τριών MET απαιτεί τρεις φορές την ενεργειακή δαπάνη από τον μεταβολικό ρυθμό ηρεμίας (Ainsworth et al., 2000). Έτσι λοιπόν, λήφθηκαν υπόψη και οι ώρες MET/εβδομάδα, επειδή παρέχονται μοναδικές πληροφορίες και έχει διαφορετικά πλεονεκτήματα και περιορισμούς, όπως για παράδειγμα ένας περιορισμός είναι ότι οι ερευνητές αποδίδουν τιμές MET με τη σύνοψη με βάση την περιγραφή της δραστηριότητας που παρέχουν οι συμμετέχοντες, αντί να μετρώνται άμεσα.

Λαμβάνοντας λοιπόν τις παραπάνω παραμέτρους, οι ερευνητές κατέληξαν σε ορισμένα συμπεράσματα. Αρχικά, η συμμετοχή σε  $\geq 7$  έναντι  $< 1$  ώρας/εβδομάδα ψυχαγωγικής σωματικής δραστηριότητας, συσχετίστηκε με μειωμένο συνολικό κίνδυνο καρκίνου του μαστού και η τακτική συμμετοχή σε τουλάχιστον μία δραστηριότητα τους τελευταίους 12 μήνες συσχετίστηκε αντιστρόφως με τον συνολικό κίνδυνο καρκίνου του μαστού (Niehoff et al., 2019). Επίσης, οι αντίστροφες συσχετίσεις για ώρες/εβδομάδα, ώρες MET/εβδομάδα και τουλάχιστον μία δραστηριότητα, ήταν όλες πιο ισχυρές για τον μετεμμηνοπαυσιακό σε σύγκριση με τον συνολικό καρκίνο του μαστού (Niehoff et al., 2019). Όσον αφορά τον συνολικό καρκίνο του μαστού, η συμμετοχή σε  $\geq 7$  έναντι  $< 1$  ώρες/εβδομάδα, συσχετίστηκε αντιστρόφως με τον διηθητικό καρκίνο του μαστού ER<sup>+</sup> όπως επίσης και η τακτική συμμετοχή σε τουλάχιστον μία δραστηριότητα τους τελευταίους 12 μήνες (Niehoff et al., 2019).

Συμπερασματικά, φάνηκε να υπάρχει μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της ψυχαγωγικής σωματικής δραστηριότητας κατά την ενηλικίωση τους προηγούμενους 12 μήνες και του συνολικού κινδύνου καρκίνου του μαστού για γυναίκες με οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού. Αυτό το αποτέλεσμα είναι συνεπές με την καθιερωμένη αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ σωματικής δραστηριότητας και καρκίνου του μαστού



χωρίς να λαμβάνεται υπόψη το οικογενειακό ιστορικό (Wu et al., 2013). Ακόμη, μεταξύ των προεμμηνοπαυσιακών γυναικών, τα ευρήματα υποδηλώνουν υψηλότερο κίνδυνο μόνο μεταξύ εκείνων με ισχυρότερο οικογενειακό ιστορικό (Sandler et al., 2017)



Εικόνα 6: Σχέση μεταξύ της φυσικής δραστηριότητας και του καθιστικού τρόπου ζωής ως προς την εμφάνιση ή την προστασία από τους πιο διαδεδομένους καρκίνους στον γυναικείο πληθυσμό (National Cancer Institute - Division of Cancer Epidemiology & Genetics, 2015)

### 3.3 ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΣΥΝΔΕΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΤΟΝ ΚΙΝΔΥΝΟ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Όσο αφορά τους βιολογικούς μηχανισμούς που σχετίζονται με την φυσική δραστηριότητα και τον καρκίνο του μαστού, είναι πιθανό ότι πολλαπλά αλληλένδετα βιολογικά μονοπάτια δρουν συνεργατικά για να μειώσουν τον κίνδυνο (McTiernan, 2008) (Hong & Lee, 2020). Είναι επίσης πιθανό ορισμένοι μηχανισμοί να κυριαρχούν με συγκεκριμένες δόσεις ή τύπους σωματικής δραστηριότητας ή ίσως σε επιλεγμένες υποομάδες γυναικών. Πιο συγκεκριμένα, οι βασικότεροι βιολογικοί μηχανισμοί που κυριαρχούν στην επιστημονική βιβλιογραφία αφορούν:

- A) Στεροειδείς ορμόνες του φύλου (οιστρογόνα, ανδρογόνα, τεστοστερόνη)
- B) Ινσουλινο-εξαρτώμενοι παράγοντες και μεταβολικές ορμόνες (ινσουλίνη, λεπτίνη, IGF)
- C) Αδιποκίνες, Φλεγμονή και Παχυσαρκία (CRP, TNF-α, IL-6, αδιπονεκτίνη, λεπτίνη)

D) Μυοκίνες και ορμόνες του στρες (μυοστατίνη, μυονεκτίνη, ιρισίνη, IL-6, επινεφρίνη, νορεπινεφρίνη, κορτιζόλη)

E) Άλλοι συστημικοί παράγοντες (π.χ micro-RNA, αντιδραστικά είδη οξυγόνου κα.)

(Hong & Lee, 2020)

Πιο αναλυτικά, όσο αφορά τις ορμόνες του φύλου, η κατάσταση των ενδογενών οιστρογόνων είναι ο κυρίαρχος μηχανισμός που συσχετίζει τη σωματική δραστηριότητα με τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού τόσο για τις προεμμηνόπαυσιακές όσο και για τις μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες. Τα οιστρογόνα μπορούν να αναστείλουν την απόπτωση και να δράσουν ως μιτογόνα στον μαστό, διεγείροντας τον πολλαπλασιασμό των μαστικών κυττάρων (Lorincz and Sukumar 2006, Yager and Davidson 2006).

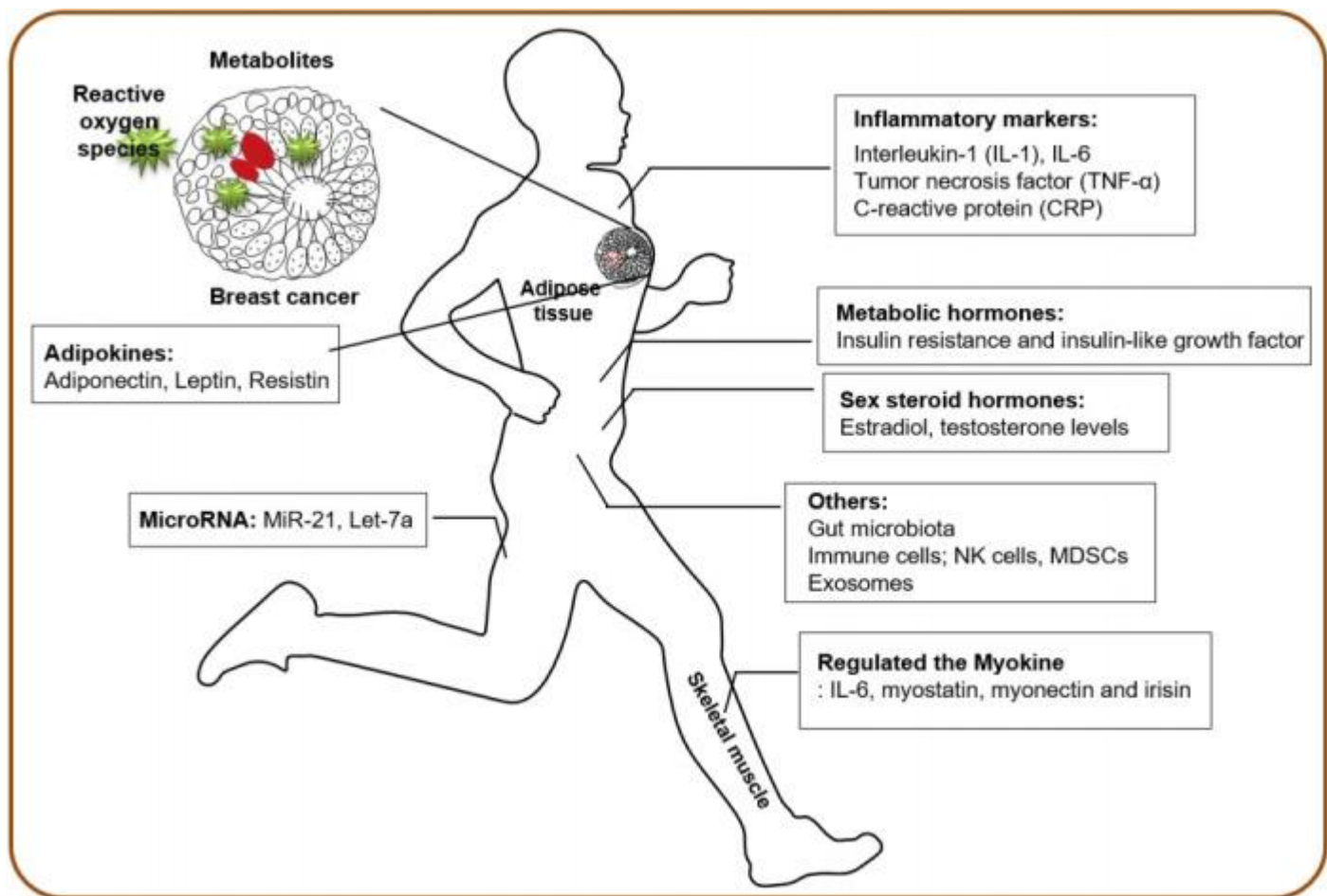
Από την άλλη πλευρά, μια αιτιολογική σχέση μεταξύ της αντίστασης στην ινσουλίνη, των μεταβολικών ορμονών και του κινδύνου καρκίνου του μαστού είναι βιολογικά εύλογη. Η ινσουλίνη ασκεί μιτωτικές, αντι-αποπτωτικές επιδράσεις στα καρκινικά κύτταρα του μαστού (Lann and LeRoith 2008, Osborne et al. 1976) και η υπερινσουλιναιμία αυξάνει τη βιοδιαθεσιμότητα των ορμονών του φύλου (Kaaks 1996, Pugeat et al. 1991). Η αντίσταση στην ινσουλίνη και η υπερινσουλιναιμία σχετίζονται επίσης στενά με την παχυσαρκία (Haslam and James 2005) και ιδιαίτερα με το ενδοκοιλιακό λίπος (Kaaks 1996), καθώς και με διάφορες αδιποκίνες και φλεγμονώδεις παράγοντες (Rose et al. 2004, Vona-Davis et al. 2007), που μεμονωμένα έχουν συνδεθεί με καρκίνο του μαστού. Επομένως, η ινσουλίνη μπορεί να μεταβάλλει τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού ανεξάρτητα ή έμμεσα μέσω άλλων βιοδεικτών κινδύνου. Η άσκηση σε συνδυασμό με την απώλεια βάρους είναι γενικά αποδεκτή ως αποτελεσματικό μέσο για τη βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και την πρόληψη του διαβήτη (Ivy 1997, Klein et al. 2004, Ryan 2000, Warburton et al. 2007). Το αποτέλεσμα της άσκησης μπορεί να είναι ισχυρότερο για εκείνους με μειωμένη (έναντι φυσιολογικής) ανοχής γλυκόζης (Ivy 1997), όταν η συνδυασμένη αερόβια άσκηση/άσκηση αντίστασης έναντι της αερόβιας άσκησης μόνης (Cuff et al. 2003) ή σε υψηλότερη ένταση (Gill 2007).

Εξίσου σημαντικός είναι και ο ρόλος των αδιποκινών όπως έχει φανεί. Πιο συγκεκριμένα, οι αδιποκίνες είναι μια ομάδα βιολογικά ενεργών πολυπεπτιδίων που παράγονται από τα λιποκύτταρα ή τον λιπώδη ιστό και περιλαμβάνουν τη λεπτίνη (Cirillo et al. 2008, Surmacz 2007), την αδιπονεκτίνη (Barb et al. 2007, Wang et al. 2007), τον παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF-α) (Balkwill 2006, Szlosarek et al. 2006), και η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) (Knupfer and Preiss 2007). Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) δεν είναι μια αδιποκίνη, αλλά μια πρωτεΐνη οξείας φάσης που παράγεται στο ήπαρ ως απόκριση στα επίπεδα TNF-α και IL-6 (Heikkila et al. 2007, Lee and Pratley 2005) και θεωρούνται δείκτες φλεγμονής. Η παχυσαρκία αντιπροσωπεύει μια χρόνια χαμηλού βαθμού, συστηματική φλεγμονώδη κατάσταση με αυξημένα επίπεδα φλεγμονωδών δεικτών (Lee and Pratley 2005). Ο διαρκής πολλαπλασιασμός των κυττάρων, οι μικροπεριβαλλοντικές αλλαγές και το οξειδωτικό στρες που προκύπτει από χρόνια φλεγμονή θα μπορούσαν

να απορυθμίσουν τη φυσιολογική κυτταρική ανάπτυξη για να προωθήσουν τα κύτταρα που ξεκινούν προς κακοήθεια (Coussens and Werb 2002). Οι αδιποκίνες μπορεί επίσης να αυξήσουν τον κίνδυνο λόγω των ισχυρών θετικών συσχετισμών τους με την υπερινσουλιναίμια, την αντίσταση στην ινσουλίνη και τον διαβήτη τύπου 2, επηρεάζοντας τη βιοσύνθεση των οιστρογόνων και τη δραστηριότητα των οιστρογόνων ή μεταβάλλοντας άμεσα την κυτταρική ανάπτυξη και προάγοντας μεταστάσεις (Neilson et al. 2009). Ενώ υπάρχει βιολογική αληθοφάνεια, σχετικά λίγα επιδημιολογικά στοιχεία έχουν συσχετίσει αυξημένες αδιποκίνες και φλεγμονώδεις δείκτες με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (Neilson et al. 2009), για τις οποίες ο κίνδυνος σχετίζεται πιο ξεκάθαρα με το σωματικό λίπος, όπως θα περιγραφεί στην συνέχεια.

Επιπρόσθετα, όσο αφορά τις μυοκίνες, ο σκελετικός μυς εκκρίνει μια ποικιλία μυοκινών, συμπεριλαμβανομένης της IL-6, της μυοστατίνης, της μυονεκτίνης και της ιρισίνης, και τα επίπεδα αυτών των κυκλοφορούντων μυοκινών επηρεάζονται από τη φυσική δραστηριότητα, όπως για παράδειγμα με την ιρισίνη, όπου σε προκλινικές μελέτες έχει φανεί ότι η ιρισίνη, η οποία αυξάνεται με τη σωματική δραστηριότητα, μπορεί να αναστείλει τη βιωσιμότητα του καρκίνου του μαστού (Diaz BB et al., 2018 , Gannon NP et al., 2015). Από την άλλη πλευρά, οι κατεχολαμίνες, οι οποίες είναι ορμόνες του στρες, επιβραδύνουν την εξέλιξη του καρκίνου του μαστού, αφού η άσκηση αυξάνει γρήγορα τα επίπεδα της αδρεναλίνης και της νορεπινεφρίνης στο πλάσμα (Zouhal et al., 2008) ενώ τα επίπεδα κορτιζόλης εξαρτώνται από τη διάρκεια και την ένταση της άσκησης (Budde et al., 2015).

Εκτός από τις ορμόνες, τους δείκτες φλεγμονής και τις μυοκίνες, αρκετοί άλλοι κυκλοφορούντες συστημικοί παράγοντες ρυθμίζονται από τη σωματική δραστηριότητα και την άσκηση (Hong & Lee, 2020). Το οξειδωτικό στρες έχει συνδεθεί με μια ποικιλία ασθενειών, συμπεριλαμβανομένης της ανάπτυξης και της εξέλιξης του καρκίνου (Kang, 2002). Η οξεία άσκηση, από την άλλη πλευρά, δημιουργεί προοξειδωτικές ρυθμίσεις. Ωστόσο, η τακτική άσκηση ενισχύει την αντιοξειδωτική άμυνα, με αποτέλεσμα μια ισχυρότερη ικανότητα ανοχής σε οξειδωτικές συνθήκες (Campbell PT et al., 2010). Η επίδραση της επαναλαμβανόμενης σωματικής δραστηριότητας στο οξειδωτικό στρες μπορεί να είναι επωφελής στη μείωση της ανάπτυξης και της μετάστασης του καρκίνου του μαστού σε αυτό το σενάριο (Hong & Lee, 2020). Τέλος, πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι τα επίπεδα έκφρασης των κυκλοφορούντων microRNA ρυθμίζονται από τη σωματική δραστηριότητα και την άσκηση σε υγιή άτομα και ασθενείς με διάφορες ασθένειες (Polakovicova M et al., 2016). Λόγω του βασικού τους ρόλου στον έλεγχο του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, τα microRNA μπορεί να είναι σημαντικοί ρυθμιστές της προσαρμογής στην άσκηση και πιθανοί βιοδείκτες της απόκρισης στην άσκηση (Polakovicova M et al., 2016).



Εικόνα 7: Ρυθμιστές που εμπλέκονται σε βιολογικούς μηχανισμούς ως προς τον κίνδυνο, την εξέλιξη και την υποτροπή του καρκίνου του μαστού και εξαρτώνται από την Φυσική Δραστηριότητα (Hong & Lee, 2020)

### 3.4 ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ ΣΕ ΠΡΟΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΕΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ

Με βάση τα τελευταία επιστημονικά δεδομένα σχετικά με την σχέση αυτής φυσικής δραστηριότητας και του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού στις προεμμηνόπαυσιες γυναίκες, έχει φανεί ότι οι προεμμηνόπαυσιες γυναίκες που έχουν 58,3 ή περισσότερες ώρες MET/εβδομάδα σωματικής δραστηριότητας, είχαν 23% μειωμένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού σε σύγκριση με εκείνες που δεν ασκούσαν καθόλου είχαν λιγότερες ώρες MET/εβδομάδα σωματικής δραστηριότητας (Guo et al., 2020). Επιπλέον, τα αποτελέσματα μιας πρόσφατης μετα-ανάλυσης μελετών κοορτής για τη σωματική δραστηριότητα, την καθιστική ζωή, την παχυσαρκία και την αλλαγή βάρους προς τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού, έδειξαν ότι η έντονη σωματική δραστηριότητα ήταν στατιστικά σημαντικά αντίστροφα συνδεδεμένη με τον προεμμηνόπαυσιό κίνδυνο καρκίνου του μαστού (Chan et al., 2019). Από την άλλη πλευρά, από ανασκόπηση μελετών που εξέτασαν τη σχέση της σωματικής δραστηριότητας και του

κινδύνου καρκίνου του μαστού σε προεμμηνόπαυσιακές γυναίκες, οι μισυτές από αυτές τις μελέτες, δεν βρήκαν σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων φυσικής δραστηριότητας και του κινδύνου καρκίνου του μαστού ενώ λίγες από αυτές βρήκαν στατιστικά σημαντικές μειώσεις κινδύνου με την αύξηση των επιπέδων σωματικής δραστηριότητας (Friedenreich, 2004). Αυτά τα αποτελέσματα δεν δείχνουν συνολική αυτήσχέτιση μεταξύ της φυσικής δραστηριότητας και του κινδύνου εμφάνισης αυτήσίνου του μαστού στις προεμμηνόπαυσιακές γυναίκες, αλλά υποαυτήσώνουν ότι η επίδραση της σωματικής δραστηριότητας θα μπορούσε να τροποποιηθεί σημαντικά από τον υποκείμενο βαθμό παχυσαρκίας (Colditz et al., 2003). Γενικότερα, οι περισσότεροι βιολογικοί μηχανισμοί που αναφέρθηκαν παραπάνω, επηρεάζουν κυρίως τον μετεμμηνόπαυσιακό καρκίνο του μαστού, όπως θα παρουσιαστεί και θα περιγραφεί στην συνέχεια. Αυτό συμβαίνει λόγω των αυξημένων επιπέδων σε ορμόνες που επικρατούν στο γυναικείο σώμα πριν την εμμηνόπαυση και η έρευνα δεν μπορεί να διεξάγει ξεκάθαρα και συνεπή σαυτήσρασμαυτήσια την αιτιολογία της σχέσης αυτής.

### **3.5 ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ ΣΕ ΜΕΤΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΕΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ**

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, η τακτική σωματική δραστηριότητα μειώνει το σωματικό λίπος και ως εκ τούτου έχει ευεργετική επίδραση στον κίνδυνο καρκίνου του μαστού, πιθανώς μέσω της μείωσης των επιπέδων οιστρογόνων στην κυκλοφορία, της αντίστασης στην ινσουλίνη και της φλεγμονής και όλα αυτά έχουν συνδεθεί με την μετεμμηνόπαυσιακή ανάπτυξη καρκίνου του μαστού. Ωστόσο, δεν είναι σαφές εάν η σωματική δραστηριότητα που δεν συνοδεύεται από απώλεια βάρους έχει σημαντικό αντίκτυπο σε αυτές τις οδούς (World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, 2018). Στον Πίνακα 3, περιγράφονται αναλυτικά οι βιοδείκτες που έχουν μελετηθεί στην παγκόσμια βιβλιογραφία καθώς και ο πιθανός ρόλος τους στον μετεμμηνόπαυσιακό καρκίνο του μαστού μέσω της επίδρασης και της φυσικής δραστηριότητας

**Πίνακας 3 : Πιθανοί μηχανισμοί που συσχετίζουν προτεινόμενους βιοδείκτες με τον μετεμμηνοπαυσιακό κίνδυνο καρκίνου του μαστού και τη σωματική δραστηριότητα**

Προτεινόμενος βιοδείκτης	Πιθανός ρόλος στον μετεμμηνοπαυσιακό καρκίνο του μαστού	Πιθανή επίδραση της σωματικής δραστηριότητας σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες
<b>Λεπτίνη</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Επάγει την αρωματάση (είναι το ένζυμο που ευθύνεται για τη μετατροπή των ανδρογόνων σε οιστρογόνα) (Lorincz &amp; Sukumar, 2006, Garofalo &amp; Surmacz, 2006, Surmacs E., 2007, Catalano S. et al., 2003).</li> <li>- Αν και η λεπτίνη μπορεί να βελτιώσει την ευαισθησία στην ινσουλίνη (Pittas et al., 2004) τα αυξημένα επίπεδα λεπτίνης σχετίζονται με την αντίσταση στην ινσουλίνη (Vona-Davis et al., 2007)</li> <li>- Η έκφραση της λεπτίνης προκαλείται από τα υψηλά επίπεδα οιστρογόνων και ινσουλίνης (Surmacs E., 2007, Kaur T., 2005, Schäffler et al., 2007) και έχει μιτογόνο δράση στα καρκινικά κύτταρα του μαστού (Rose et al., 2004) , αναστέλλοντας την απόπτωση των κυττάρων (Vona-Davis &amp; Rose, 2007).</li> </ul>	<p>Η απώλεια βάρους μειώνει το σωματικό λίπος, το οποίο είναι η κύρια πηγή της λεπτίνης που κυκλοφορεί (Garofalo &amp; Surmacz, 2006, Surmacs E., 2007).</p>
<b>Αδιπονεκτίνη</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Η γονιδιακή έκφραση και έκκριση της αδιπονεκτίνης από τα λιποκύτταρα, η οποία διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ενεργειακή ρύθμιση, μειώνεται από τους παράγοντες TNF-a και IL-6 (Lorincz &amp; Sukumar, 2006, Ronti et al., 2006).</li> <li>- Η παραγωγή μπορεί επίσης να μειωθεί εν μέρει από τη λεπτίνη (Huypens P., 2009)</li> <li>- Προωθεί και ενισχύει την ευαισθησία στην ινσουλίνη (Ronti et al., 2006, Yamauchi T. et al., 2001).</li> <li>- Η μειωμένη αδιπονεκτίνη οδηγεί σε αντίσταση στην ινσουλίνη, σε αντισταθμιστική υπερινσουλιναιμία (Kelesidis et al., 2006), αλλά αναστέλλει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό (Arditi et al., 2007).</li> </ul>	<p>Η απώλεια λίπους μειώνει την παραγωγή των βιοδεικτών IL-6 και TNF-a (Nicklas et al., 2005) που είναι ισχυροί αναστολείς της έκφρασης και της έκκρισης της αδιπονεκτίνης (Bruun et al., 2003). Ως εκ τούτου, η απώλεια βάρους μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα αδιπονεκτίνης στην κυκλοφορία.</p> <p>Επίσης, η χρόνια σωματική δραστηριότητα μπορεί να μειώσει τη φλεγμονή (π.χ. κυκλοφορούσα IL-6, TNF-a) ανεξάρτητα από την απώλεια λίπους (You et al., 2004).</p>
<b>TNF-a</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ένας βασικός ρυθμιστής στην σύνθεση του βιοδείκτη IL-6 (Lorincz &amp; Sukumar, 2006)</li> <li>- Διεγείρει τη βιοσύνθεση οιστρογόνων μέσω επαγωγής του ενζύμου αρωματάση (Purohit &amp; Reed, 2002).</li> <li>- Προκαλεί αντίσταση στην ινσουλίνη (Waki &amp; Tontonoz, 2007)</li> <li>- Έχει παράδοξη δράση: αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων (Rozen et al., 1998) αλλά δρα και ως προαγωγός του όγκου (Rozen et al., 1998, Szlosarek et al., 2006).</li> <li>- Μπορεί να προκαλέσει άμεση βλάβη στο DNA και τη μετάσταση των καρκινικών κυττάρων (Aggarwal et al., 2006, Szlosarek et al., 2006).</li> </ul>	<p>Η απώλεια λίπους μπορεί να μειώσει τα επίπεδα του βιοδείκτη TNF-a , καθώς η πρωτεΐνη TNF-a απελευθερώνεται από τον λιπώδη ιστό στην παχυσαρκία (Hotamisligil et al., 1995, Kern et al., 1995, Weisberg et al., 2003)</p>

<p><b>IL-6</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Η απελευθέρωση του βιοδείκτη IL-6 διεγείρεται από τον TNF-a και η IL-6 με τη σειρά της, ασκεί ανασταλτικά αποτελέσματα στον TNF-a (Petersen &amp; Pedersen, 2005).</li> <li>- Διεγείρει τη βιοσύνθεση των οιστρογόνων με την επαγωγή της δραστηριότητας της αρωματάσης (Purohit &amp; Reed, 2002).</li> <li>- Προωθεί την κινητικότητα των καρκινικών κυττάρων του μαστού υποδηλώνοντας έναν ρόλο στη μετάσταση (Åsgeirsson et al., 1998).</li> </ul>	<p>Αν και οι επιδράσεις της άσκησης στα επίπεδα της IL-6 έχουν μελετηθεί ευρέως (Shephard RJ., 2002) οι μηχανισμοί με τους οποίους η χρόνια σωματική δραστηριότητα μεταβάλλει τα επίπεδα της IL-6 είναι ασαφείς (Robinson &amp; Graham, 2004)          Η μειωμένη συσσώρευση λίπους, μπορεί να μειώσει τα επίπεδα IL-6 δεδομένου ότι η IL-6 προέρχεται από τον λιπώδη ιστό (Kern et al., 2001).</p>
<p><b>CRP</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Δείκτης φλεγμονής (Devaraj et al., 2006) που η παραγωγή του προωθείται από τους βιοδείκτες TNF-a και IL-6 (Lee &amp; Pratley, 2005)</li> <li>- Η παραγωγή CRP σχετίζεται ισχυρά και θετικά με την αντίσταση στην ινσουλίνη, ανεξάρτητα από τις αλλαγές στην παχυσαρκία (McLaughlin et al., 2002).</li> </ul>	<p>Η μακροχρόνια σωματική δραστηριότητα μπορεί να μειώσει την CRP λόγω μείωσης του λίπους και ταυτόχρονα μειώνοντας την παραγωγή των βιοδεικτών IL-6 και TNF-a στα κύτταρα (Kasapis &amp; Thompson, 2005).</p>

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4<sup>ο</sup>

### 4.1 ΝΕΟΤΕΡΕΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΥ ΖΩΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

Παρά το γεγονός ότι ένας στους πέντε άνδρες και μία στις έξι γυναίκες μπορεί να νοσήσει από καρκίνο κατά τη διάρκεια της ζωής τους, όσοι διαγιγνώσκονται ζουν περισσότερο από ποτέ, λόγω της προόδου στον προ-συμπτωματικό έλεγχο και την έγκαιρη διάγνωση, τους εμβολιασμούς και τη θεραπεία. Ακόμη και για κακοήθειες με εξαιρετικές θεραπευτικές επιλογές, η πρόληψη έχει τη μεγαλύτερη δυνατότητα να μειώσει το συνολικό βάρος του καρκίνου (WHO, 2018). Ο κίνδυνος καρκίνου ποικίλλει ανάλογα με το πώς κάθε άτομο εκτίθεται σε διαφορετικούς περιβαλλοντικούς παράγοντες και παράγοντες του τρόπου ζωής. Αν και ορισμένοι παράγοντες είναι μη ελεγχόμενοι (για παράδειγμα, κληρονομικές - γενετικές ανωμαλίες), υπάρχει μια σειρά από τροποποιήσιμους περιβαλλοντικούς παράγοντες και παράγοντες τρόπου ζωής που μπορούν να βοηθήσουν στην ελαχιστοποίηση του κινδύνου καρκίνου, για τους οποίους θα γίνει εκτενής αναφορά στην συγκεκριμένη ενότητα της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης. Πιο αναλυτικά, σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), παράγοντες κινδύνου στον τρόπο ζωής, όπως το κάπνισμα, η χρήση αλκοόλ, η διατροφή χαμηλή σε φρούτα και λαχανικά, το υπερβολικό βάρος και η παχυσαρκία και η σωματική αδράνεια ευθύνονται για το 30-40% των περιπτώσεων καρκίνου.

Δέκα προτάσεις πρόληψης του καρκίνου σχετικά με τη διατροφή, καθορίστηκαν σε μια έκθεση του 2018 από το Παγκόσμιο Ταμείο Έρευνας για τον Καρκίνο (WCRF) και το Αμερικανικό Ινστιτούτο Έρευνας για τον Καρκίνο (AICR), μη κερδοσκοπικούς οργανισμούς που διαχειρίζονται ένα παγκόσμιο δίκτυο φιλανθρωπικών οργανώσεων πρόληψης του καρκίνου. Αυτές οι συστάσεις βασίζονται στη συνεχιζόμενη πρωτοβουλία ενημέρωσης στοιχείων στην έρευνα για τον καρκίνο, η οποία συγκεντρώνει τρέχουσες πληροφορίες από τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές και μελέτες κοορτής και τις συνοψίζει (World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (a), 2018). Υποστηρίζουν έναν τρόπο ζωής που περιλαμβάνει ένα καλό διατροφικό πρότυπο, σωματική δραστηριότητα και τη διαχείριση βάρους όταν χρησιμοποιούνται συλλογικά. Αυτό μπορεί όχι μόνο να βοηθήσει στην ελαχιστοποίηση του κινδύνου καρκίνου, αλλά μπορεί επίσης να βοηθήσει στην αποφυγή της παχυσαρκίας και άλλων χρόνιων παθήσεων όπως ο διαβήτης τύπου 2 και οι καρδιαγγειακές παθήσεις (World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (a), 2018).

Έτσι λοιπόν, βασικός στόχος είναι η διατήρηση βάρους μέσα στα φυσιολογικά υγιή όρια ανάλογα με την ηλικία, το φύλο, το ύψος και τα γενικότερα χαρακτηριστικά του ατόμου, αποφεύγοντας την λήψη κιλών και βάρους στην ενήλικη ζωή. Σύμφωνα με μια μετα-ανάλυση που διεξήχθη από τους οργανισμούς



WCRF/AICR, η περίσσεια λίπους, όπως μετράται με υψηλότερο δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ), μεγαλύτερη περίμετρος μέσης και μεγαλύτερη αναλογία μέσης προς γοφό, αυξάνει τον κίνδυνο πολλών καρκίνων (World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (b), 2018).

Για να επιτευχθεί η διατήρηση υγιούς βάρους, οι προτάσεις ορίζουν τα άτομα να ακολουθούν μια υγιεινή διατροφή και να γυμνάζονται. Όσα αφορά την διατροφή, ένα γενικό πρότυπο υγιεινής διατροφής έχει την ικανότητα να μειώνει τον κίνδυνο καρκίνου κατά 10% έως 20% (Schwingshackl L. and Hoffmann G., 2015). Η σχέση μεταξύ της διατροφής και της συχνότητας εμφάνισης καρκίνου ποικίλλει ανάλογα με το μέρος του σώματος που εμφανίζεται ο καρκίνος και το φύλο του ατόμου (Grosso G et al., 2017). Τα άτομα θα πρέπει να καταναλώνουν μια δίαιτα πλούσια σε δημητριακά ολικής άλεσης, λαχανικά, φρούτα και όσπρια (κυρίως φασόλια και φακές), ως βασικό κομμάτι μιας καθημερινής και ισορροπημένης διατροφής (χωρίς συμπληρωματική υποστήριξη παρά μόνο μέσω της διατροφής). Υπάρχουν ουσιαστικές ενδείξεις ότι η κατανάλωση δημητριακών ολικής αλέσεως και τροφών με υψηλή περιεκτικότητα σε διαιτητικές ίνες προστατεύει από τον καρκίνο του παχέος εντέρου, καθώς και την αύξηση βάρους, το υπερβολικό βάρος και την παχυσαρκία, τα οποία, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, αυξάνουν τον κίνδυνο πολυάριθμων κακοηθειών (World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (c), 2018). Ταυτόχρονα, ο περιορισμός στην κατανάλωση φαγητών ταχυφαγείου – γρήγορου φαγητού ή αλλιώς fast food και άλλων επεξεργασμένων τροφών, υψηλών σε λίπος, ζάχαρη, άμυλο όπως επίσης και κόκκινων και επεξεργασμένων κρεάτων, ώστε να γίνει έλεγχος της θερμιδικής πρόσληψης που συμβάλλει στην διατήρηση ενός υγιούς σωματικού βάρους. Τα fast food είναι γρήγορα διαθέσιμα φαγητά που είναι συνήθως πλούσια σε ενέργεια και καταναλώνονται σε μεγάλες ποσότητες (Strongman H et al., 2019). Η πλειονότητα των δεδομένων για τα γρήγορα γεύματα προέρχεται από μελέτες για μπιφτέκια, τηγανητό κοτόπουλο, τηγανητές πατάτες και ποτά με πολλές θερμίδες. Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι οι δίαιτες με υψηλή περιεκτικότητα σε γρήγορο φαγητό και άλλα επεξεργασμένα τρόφιμα με υψηλή περιεκτικότητα σε ανθυγιεινά λίπη, άμυλα ή σάκχαρα, καθώς και η κατανάλωση μιας δίαιτας «δυτικού τύπου» (που χαρακτηρίζεται από υψηλή ποσότητα πρόσθετων σακχάρων, κρέατος και λίπους) προκαλούν αύξηση βάρους, υπέρβαρο και παχυσαρκία, τα οποία αποτελούν παράγοντες κινδύνου για πολλούς καρκίνους (Strongman H et al., 2019). Από την άλλη πλευρά, όλες οι ποικιλίες κρέατος μυών θηλαστικών, όπως το βοδινό, το μοσχαρίσιο, το χοιρινό, το κρέας του αρνιού, το κρέας του αλόγου και του κατσικιού, ταξινομούνται ως κόκκινο κρέας (Mehta LS et al., 2018). Για να αυξηθεί η γεύση ή να βελτιωθεί η συντήρηση, το επεξεργασμένο κρέας έχει αλλάξει με αλάτισμα, ωρίμανση, ζύμωση, κάπνισμα ή άλλες μεθόδους επεξεργασίας τροφίμων, όχι και τόσο ωφέλιμες για τον οργανισμό (Mehta LS et al., 2018, Bowles EJ et al., 2012). Όμως, καθώς το κρέας μπορεί να είναι μια καλή πηγή θρεπτικών συστατικών όπως πρωτεΐνες, σίδηρος, ψευδάργυρος και βιταμίνη B<sub>12</sub>, είναι καλύτερο να περιοριστεί αντί να αποφευχθεί τελείως το ελάχιστο επεξεργασμένο κόκκινο κρέας από το διατροφικό πλάνο. Τα πουλερικά και τα ψάρια, από την άλλη πλευρά, είναι συχνά πιο υγιεινές πηγές πρωτεϊνών και πολλών από

αυτά τα άλλα θρεπτικά συστατικά που προαναφέρθηκαν και έτσι λοιπόν, το επεξεργασμένο κρέας πρέπει να καταναλώνεται με μέτρο, αν όχι καθόλου (Harvard Chan School of Public Health, 2022). Μαζί με την σωστή διατροφή, η φυσική δραστηριότητα παίζει εξίσου σημαντικό ρόλο και έτσι τα άτομα θα πρέπει να περπατούν περισσότερο και να μένουν φυσικά αδρανείς λιγότερο, όπως θα αναλυθεί περαιτέρω σε επόμενη υπο-ενότητα.

Επιπρόσθετα, συστήνεται ο περιορισμός και των αναψυκτικών και γενικότερα ποτών πλούσιων σε ζάχαρη και γλυκαντικά και να προτιμάται κυρίως η κατανάλωση νερού κατά το πλείστον και στην συνέχεια άγλυκων ποτών, από φυσικά συστατικά. Τα ποτά με ζάχαρη έχουν συνδεθεί με αύξηση βάρους και παχυσαρκία τόσο σε παιδιά όσο και σε ενήλικες, ειδικά όταν καταναλώνονται συχνά ή σε σημαντικές ποσότητες (McGowan JV, 2017).

Πολύ σημαντική είναι η μείωση στην κατανάλωση του αλκοόλ ή και καλύτερα ή πλήρης αποφυγή του, όπως και για το κάπνισμα και άλλες εκθέσεις καπνού. Πιο συγκεκριμένα, ο κίνδυνος καρκίνου αυξάνεται κατά 4% με 25% για κάθε 10 γραμμάρια αλκοόλ (ως αιθανόλη) που προσλαμβάνεται καθημερινά (Ervik M et al., 2016). Τα στοιχεία δείχνουν ότι όλα τα είδη αλκοολούχων ποτών έχουν την ίδια επίδραση στον κίνδυνο καρκίνου. Ως αποτέλεσμα, αυτή η συμβουλή ισχύει για όλες τις μορφές αλκοολούχων ποτών, συμπεριλαμβανομένης της μπίρας, του κρασιού, των οινοπνευματωδών ποτών (αλκοολούχων ποτών) και άλλων αλκοολούχων ποτών, καθώς και για εναλλακτικές πηγές αλκοόλ (Ervik M et al., 2016).

Όσα αφορά τις νέες μητέρες, οι συστάσεις προτείνουν τον θηλασμό του βρέφους όσο περισσότερο γίνεται, τόσο για όφελος της υγείας τους όσο και των παιδιών τους (World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (a), 2018).

## **4.2 ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΥ ΖΩΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ**

Η τήρηση ενός υγιεινού τρόπου ζωής, συμπεριλαμβανομένης της διαχείρισης βάρους και της υιοθέτησης μιας δίαιτας από προϊόντα υψηλής ποιότητας ως προς τα οφέλη στην υγεία, επηρεάζει τόσο τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού όσο και τα αποτελέσματα μετά τη διάγνωση (De Cicco et al., 2019). Όπως αναλύθηκαν και παρουσιάστηκαν τα δεδομένα σχετικά με τις συστάσεις για την διατροφή και του τρόπου ζωής για την πρόληψη του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου γενικότερα σε προηγούμενη υπο-ενότητα της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης, στην Εικόνα 8 παρουσιάζονται συλλογικά οι συστάσεις του Παγκόσμιου Ταμείου Έρευνας για τον Καρκίνο (World Cancer Research Fund – WCRF) του 2018, οι οποίες επικεντρώθηκαν πιο συγκεκριμένα στον καρκίνο του μαστού και στην μείωση της επιδημίας του.



Εικόνα 8: Συστάσεις διατροφής και τρόπου ζωής για την πρόληψη του καρκίνου του μαστού (WCRF, 2018)

Στα προηγούμενα πρέπει να προστεθούν τα περιεχόμενα του Πίνακα 4, ο οποίος επεξηγεί τις κατευθυντήριες οδηγίες, δίνοντας περισσότερες πληροφορίες, παραδείγματα και συστάσεις για κάθε οδηγία ξεχωριστά

#### Πίνακας 4

Κατευθυντήριες Οδηγίες	Παραδείγματα και Συστάσεις
Περιορισμός του αλκοόλ	<p>Περιορισμός ή αποφυγή του αλκοόλ από το διαιτολόγιο.</p> <p>Εάν επιλέξετε να πίνετε, περιορίστε σε όχι περισσότερο από ένα ποτό την ημέρα. Ένα ποτό είναι: 350 mL (12 oz) μπουκάλι μύρας ή 150 mL (5 oz) επιτραπέζιου κρασιού ή 45 mL (1,5 oz) λικέρ (π.χ. βότκα, ουίσκι, ρούμι ή τζιν).</p>
Έλεγχος βάρους	<p>Επιτυγχάνετε και διατηρήστε ένα υγιές βάρος καθ' όλη την διάρκεια της ζωής σας.</p> <p>Αποφύγετε την υπερβολική αύξηση βάρους σε όλες τις ηλικίες.</p> <p>Για όσους είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι, η απώλεια έστω και μικρής ποσότητας βάρους έχει οφέλη για την υγεία και είναι ένα καλό μέρος για να ξεκινήσετε.</p> <p>Κάντε τακτική σωματική δραστηριότητα και περιορίστε την πρόσληψη τροφών και ποτών με υψηλή περιεκτικότητα σε θερμίδες ως κλειδιά για να βοηθήσετε στην διατήρηση ενός υγιούς βάρους.</p>
Θηλασμός	<p>Θηλάστε το μωρό σας όσο το δυνατόν περισσότερο χρονικό διάστημα και αποφύγετε την συμπληρωματική χρήση γάλακτος (εκτός και εάν ο γιατρός σας το ορίσει).</p>
Αύξηση φυσικής δραστηριότητας	<p>Ξεκινήστε με 30 λεπτά σωματικής δραστηριότητας καθημερινά.</p> <p>Καθώς το επίπεδο φυσικής σας κατάστασης βελτιώνεται, στοχεύστε για 60 λεπτά ή περισσότερο μέτρια δραστηριότητα (π.χ. γρήγορο περπάτημα, ποδηλασία, χορός, κολύμπι) ή 30 λεπτά έντονης σωματικής δραστηριότητας</p>

	<p>(π.χ. τρέξιμο, τένις) κάθε μέρα.</p> <p>Περιορίστε τις καθιστικές δραστηριότητες όπως η παρακολούθηση τηλεόρασης και το κάθισμα στον υπολογιστή.</p>
<p>Αποφυγή επεξεργασμένων τροφίμων και τροφών πλούσιων σε λίπος, ζάχαρη και λευκά σιτηρά</p>	<p>Μειώστε το διατροφικό λίπος μεταξύ 10% και 20% των θερμίδων.</p> <p>Περιορίστε τα κορεσμένα λιπαρά που περιλαμβάνονται σε διατροφικές πηγές όπως το κόκκινο κρέας, το δέρμα των πουλερικών, τα αρτοσκευάσματα και το πλήρες γάλα ή γαλακτοκομικά προϊόντα, συμπεριλαμβανομένου βουτύρου, τυριού και παγωτού.</p> <p>Αποφύγετε τα τρανς ή υδρογονωμένα λίπη. Τα προϊόντα μπορούν να φέρουν την ένδειξη «χωρίς τρανς λιπαρά» εάν περιέχουν λιγότερο από 0,5 mg ανά μερίδα.</p> <p>Αυξήστε την πρόσληψη ωμέγα-3 λιπαρών, ειδικά από λιπαρά ψάρια (σολομός, τόνος, σκουμπρί, σαρδέλες, πέστροφα λίμνης και ρέγγα).</p> <p>Τα μονοακόρεστα έλαια (ελαιόλαδο, ξηροί καρποί/σπόροι, αβοκάντο) πρέπει να είναι η κύρια πηγή λίπους γιατί περιέχουν αντικαρκινικές επιδράσεις.</p> <p>Το εξαιρετικό παρθένο ελαιόλαδο είναι πλούσιο σε αντιοξειδωτικές πολυφαινόλες, ενώ οι ξηροί καρποί και οι σπόροι έχουν υψηλή περιεκτικότητα σε σελήνιο, ένα στοιχείο καταπολέμησης του καρκίνου.</p> <p>Ελαχιστοποιήστε την κατανάλωση λευκού αλεύρου, λευκού ρυζιού, λευκών πατατών, ζάχαρης και προϊόντων που τα περιέχουν. Αυτές οι τροφές προκαλούν ορμονικές αλλαγές που προάγουν την κυτταρική ανάπτυξη στον ιστό του μαστού. Αντικαταστήστε τα με δημητριακά ολικής αλέσεως και φασόλια/όσπρια, πλούσια σε φυτικές ίνες.</p>

	<p>Τρώτε περισσότερες πρωτεΐνες φυτικής προέλευσης (π.χ όσπρια, ξηροί καρποί κα.) και λιγότερες ζωικές πρωτεΐνες (π.χ κρέας, ψάρι, γαλακτοκομικά)</p>
<p>Κατανάλωση μιας υγιεινής διατροφής, πλούσια σε λαχανικά, φρούτα και προϊόντα φυτικής προέλευσης</p>	<p>Ελάχιστες ημερήσιες μερίδες:</p> <p><u>Σιτηρά</u>: 6 την ημέρα</p> <p><u>Λαχανικά</u>: 3 – 5 την ημέρα</p> <p><u>Φρούτα</u>: 2 – 4 την ημέρα</p> <p><u>Φασόλια</u>: 1 – 2 την ημέρα</p> <p><u>Σόγια</u>: 1 – 2 την ημέρα</p> <p>Πίνετε 8 έως 10 οκτώ ποτήρια νερό την ημέρα</p> <p>Προτίμηση σε φρούτα και λαχανικά υψηλά σε β-καροτίνη (π.χ καρότο, γλυκοπατάτα, πεπόνι, μάνγκο) και σταυρανθή λαχανικά (π.χ ρόκα, μπρόκολο, λαχανάκια Βρυξελλών, λάχανο, κουνουπίδι, χόρτα, γογγύλια, ραπανάκια κα.) σε καθημερινή βάση</p> <p>Αύξηση στην κατανάλωση φυτικών ινών, τόσο διαλυτές (π.χ πλιγούρι βρώμης, πίτουρο βρώμης, ξηροί καρποί και σπόροι, όσπρια) όσο και αδιάλυτες (π.χ μήλα, αχλάδια, φράουλες, βατόμουρα, δημητριακά ολικής αλέσεως).</p>

(Duncan, A. M. ,2004, UCSF Health, Fund, 2007)

Στην συνέχεια, ιδιαίτερο ενδιαφέρον θα δοθεί στον διαχωρισμό των συστάσεων ανάλογα με το στάδιο της εμμηνόπαυσης. Πιο συγκεκριμένα, το 2017 το Παγκόσμιο Ταμείο Έρευνας για τον Καρκίνο (WCRF) και το Αμερικανικό Ινστιτούτο Έρευνας για τον Καρκίνο (AIRC), δημοσίευσαν τις κατευθυντήριες οδηγίες με άμεσο στόχο την πρόληψη εμφάνισης καρκίνου του μαστού στον ενήλικο γυναικείο πληθυσμό (World Cancer Research Fund International, 2018).

Όσο αφορά τον προεμμηνοπαυσιακό καρκίνο του μαστού, τα δεδομένα από την μελέτη των ερευνών που έχουν πραγματοποιηθεί μακροπρόθεσμα στον προεμμηνοπαυσιακό ενήλικο γυναικείο πληθυσμό και μελετήθηκαν από τους Παγκόσμιους Οργανισμούς, παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.

**Πίνακας 5: ΠΡΟΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ  
(World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research , 2018)**

	<b>Μειωμένος Κίνδυνος</b>	<b>Αυξημένος Κίνδυνος</b>
<b>Ισχυρές Ενδείξεις</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Η έντονη φυσική δραστηριότητα</li> <li>2. Το αυξημένο βάρος σώματος ή η ύπαρξη παχυσαρκίας μεταξύ των ηλικιών 18 έως 30 ετών στις γυναίκες</li> <li>3. Αυξημένο βάρος σώματος ή ύπαρξη παχυσαρκίας στην ενηλικίωση πριν την εμμηνόπαυση</li> <li>4. Ο θηλασμός των παιδιών τους από τις μητέρες</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Η κατανάλωση αλκοολούχων ποτών</li> <li>2. Αναπτυξιακοί παράγοντες που οδηγούν σε μεγαλύτερο και απότομο ύψος στην ενήλικη ζωή</li> <li>3. Μεγαλύτερο βάρος γέννησης</li> </ol>
<b>Περιορισμένες Ενδείξεις</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Η κατανάλωση μη αμυλούχων λαχανικών σε καρκίνους του μαστού με αρνητικούς υποδοχείς οιστρογόνων (ER<sup>-</sup>)</li> <li>2. Η κατανάλωση τροφών που περιέχουν καροτενοειδή</li> <li>3. Η κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων</li> <li>4. Η κατανάλωση δίαιτας με υψηλή περιεκτικότητα σε ασβέστιο</li> <li>5. Σωματική δραστηριότητα (όχι έντονη) (π.χ επαγγελματική, ψυχαγωγική, περπάτημα και οικιακή δραστηριότητα)</li> </ol>	

Πιο συγκεκριμένα, με βάση τον Πίνακα 5, η ομάδα των εμπειρογνομόνων σημειώνει την ισχύ των αποδεικτικών στοιχείων ότι τα αλκοολούχα ποτά, οι αναπτυξιακοί παράγοντες που οδηγούν σε μεγαλύτερη γραμμική ανάπτυξη (όπως το ύψος στην ενήλικη ζωή) και το μεγαλύτερο βάρος γέννησης, είναι αιτίες προεμμηνοπαυσιακού καρκίνου του μαστού και ότι η έντονη σωματική δραστηριότητα, το μεγαλύτερο σωματικό λίπος στην ενήλικη ζωή (πριν από την εμμηνόπαυση) , όπως μετράται με τον ΔΜΣ, την περίμετρο μέσης και την αναλογία μέσης-ισχίου καθώς και το μεγαλύτερο σωματικό λίπος σε νεαρές γυναίκες (ηλικίας 0-19 ετών) είναι οι αιτίες αυτού του καρκίνου (World Cancer Research Fund International, 2018).

Όσο αφορά τον μετεμμηνοπαυσιακό καρκίνο του μαστού, τα δεδομένα από την μελέτη των ερευνών που έχουν πραγματοποιηθεί μακροπρόθεσμα στον μετεμμηνοπαυσιακό ενήλικο γυναικείο πληθυσμό παρουσιάζονται στον Πίνακα 6.

**Πίνακας 6: ΜΕΤΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ  
(World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research , 2018)**

	<b>Μειωμένος Κίνδυνος</b>	<b>Αυξημένος Κίνδυνος</b>
<b>Ισχυρές Ενδείξεις</b>	1. Η σωματική δραστηριότητα (συμπεριλαμβανομένης της έντονης σωματικής δραστηριότητας) 2. Ο θηλασμός των παιδιών τους από τις μητέρες 3. Το αυξημένο βάρος σώματος ή η ύπαρξη παχυσαρκίας μεταξύ των ηλικιών 18 έως 30 ετών στις γυναίκες	1. Το αυξημένο βάρος σώματος ή η ύπαρξη παχυσαρκίας σε όλη την ενήλικη ζωή 2. Η μεγαλύτερη αύξηση βάρους στην ενήλικη ζωή 3. Η κατανάλωση αλκοολούχων ποτών 4. Αναπτυξιακοί παράγοντες που οδηγούν σε μεγαλύτερο και απότομο ύψος στην ενήλικη ζωή
<b>Περιορισμένες Ενδείξεις</b>	1. Η κατανάλωση μη αμυλούχων λαχανικών σε καρκίνους του μαστού με αρνητικούς υποδοχείς οιστρογόνων (ER <sup>-</sup> ) 2. Η κατανάλωση τροφών που περιέχουν καροτενοειδή 3. Η κατανάλωση δίαιτας με υψηλή περιεκτικότητα σε ασβέστιο	

Πιο συγκεκριμένα, με βάση τον Πίνακα 6, η ομάδα των εμπειρογνομόνων σημειώνει την ισχύ των αποδεικτικών στοιχείων ότι το μεγαλύτερο σωματικό λίπος κατά τη διάρκεια της ενηλικίωσης, όπως μετράται με τον ΔΜΣ, την περίμετρο της μέσης και την αναλογία μέσης-ισχίου, η αύξηση του βάρους κατά την ενήλικη ζωή, οι αναπτυξιακοί παράγοντες που οδηγούν σε μεγαλύτερη γραμμική ανάπτυξη (όπως το ύψος στην ενήλικη ζωή) και η κατανάλωση αλκοολούχων ποτών, είναι αίτιες του μετεμμηνοπαυσιακού καρκίνου του μαστού και ότι η συνολική (συμπεριλαμβανομένης της έντονης) σωματικής δραστηριότητας και το μεγαλύτερο σωματικό λίπος σε νεαρές γυναίκες (ηλικίας 18 έως 30 ετών) είναι αιτίες αυτού του καρκίνου (World Cancer Research Fund International, 2018).

#### **4.3 ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ**

Ως σωματική δραστηριότητα ορίζεται κάθε κίνηση που χρειάζεται περισσότερη ενέργεια από την ανάπαυση και περιλαμβάνει τη χρήση σκελετικών μυών. Η εργασία, η άσκηση, οι δουλειές του σπιτιού και οι δραστηριότητες αναψυχής όπως το περπάτημα, το τρέξιμο, η γιόγκα, η πεζοπορία, το ποδήλατο και το κολύμπι είναι όλα παραδείγματα σωματικής δραστηριότητας (Harvard Chan School of Public Health, 2022).



Όπως έχει φανεί, η σωματική δραστηριότητα στην ενήλικη ζωή συσχετίζεται σταθερά με μειωμένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού (Wu et al., 2013).

Υπάρχουν δύο είδη σωματικής δραστηριότητας. Στην πρώτη κατηγορία συμπεριλαμβάνεται η αερόβια άσκηση, η οποία χρησιμοποιεί περισσότερο οξυγόνο και βελτιώνει τον τρόπο που λειτουργεί η καρδιά και το καρδιαγγειακό σύστημα, όπως για παράδειγμα το τρέξιμο και στην δεύτερη κατηγορία ανήκει η αναερόβια άσκηση που αυξάνει τη μυϊκή δύναμη και μάζα, όπως για παράδειγμα η προπόνηση με βάρη. Επίσης, η σωματική δραστηριότητα μπορεί να είναι μέτριας έντασης όπως για παράδειγμα το γρήγορο περπάτημα, η ποδηλασία, το κολύμπι, η κηπουρική ή οι δουλειές του σπιτιού ή και έντονης έντασης όπως για παράδειγμα, το τρέξιμο, το ποδόσφαιρο και γρήγορη ποδηλασία (Cancer Research UK, 2019).

Μια μετα-ανάλυση 52 επιδημιολογικών μελετών το 2009, διαπίστωσε ότι όσοι ήταν οι πιο δραστήριοι σωματικά είχαν 24 τοις εκατό χαμηλότερο κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου από εκείνους που ήταν λιγότερο σωματικά δραστήριοι (Wolin KY et al., 2009). Από την άλλη πλευρά, μια μεταγενέστερη μετα-ανάλυση του 2013, 31 προοπτικών μελετών διαπίστωσε ότι η σωματική δραστηριότητα μείωσε τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού κατά 12% κατά μέσο όρο, με τον προληπτικό αντίκτυπο να είναι μεγαλύτερος στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (Wu Y et al., 2013).

Έτσι λοιπόν, καθώς είναι αρκετά δύσκολο να συνταχθούν οδηγίες που να αφορούν όλους τους ανθρώπους, καθώς το κάθε άτομο έχει διαφορετική αντοχή και η άσκηση πρέπει να είναι προσαρμοσμένη στα μέτρα του (Cancer Research UK, 2019), οι κατευθυντήριες οδηγίες για τη σωματική δραστηριότητα του Υπουργείου Υγείας και Ανθρωπίνων Υπηρεσιών των ΗΠΑ, 2η έκδοση, που κυκλοφόρησε το 2018 (Physical Activity Guidelines Advisory Committee, 2018) συνιστά ότι για σημαντικά οφέλη για την υγεία και για τη μείωση του κινδύνου χρόνιων ασθενειών, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου, οι ενήλικες συνιστάται να συμμετέχουν είτε σε 150 έως 300 λεπτά αερόβιας δραστηριότητας μέτριας έντασης ή σε 75 έως 100 λεπτά έντονης αερόβιας δραστηριότητας ή ισοδύναμος συνδυασμός κάθε έντασης κάθε εβδομάδα σε επεισόδια οποιασδήποτε διάρκειας. Όσο αφορά τις δραστηριότητες μυϊκής ενδυνάμωσης συστήνεται για τουλάχιστον 2 ημέρες την εβδομάδα προπόνηση.

Επιπρόσθετα, η άσκηση έχει πολλά οφέλη γενικότερα, καθώς μπορεί να βελτιώσει την ποιότητα ζωής και να βοηθήσει στην μείωση του άγχους, της κούρασης και στην βελτίωση της κατάθλιψης και της γενικής σωματικής λειτουργίας (Cancer Research UK, 2019).

Συμπληρωματικά των προαναφερθέντων, η Εικόνα 9 η οποία επεξηγεί τις συστάσεις του Αμερικανικού Ινστιτούτου Έρευνας για τον Καρκίνο (AICR) το 2020, συστήνει τα άτομα να υιοθετούν συστηματική καθημερινή άσκηση με κάθε τρόπο, να περπατούν περισσότερο και να μην ακολουθούν μια καθιστική ζωή, με στόχο να μειώσουν τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου. Στόχος είναι η άσκηση να γίνεται για τουλάχιστον 150 λεπτά μέσα στην εβδομάδα και για περισσότερη προστασία ενάντια στον καρκίνο, φυσική δραστηριότητα 45 με 60 λεπτών καθημερινά (American Cancer Society, 2020).



Εικόνα 9: Κατευθυντήριες Οδηγίες σχετικά με την Φυσική Δραστηριότητα και τον Καρκίνο - μείωση του κινδύνου (American Cancer Society, 2020).

#### 4.4 ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ ΚΑΙ Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΟΥ - ΔΙΑΤΡΟΦΟΛΟΓΟΥ

Οι διαιτολόγοι βρίσκονται σε μοναδική θέση να βοηθήσουν τους ανθρώπους να ζήσουν πιο υγιεινά. Έχουν λάβει εκπαίδευση σε θέματα διατροφής, υγείας, συμβουλευτικής και συμπεριφορικών μεθόδων και ασχολούνται με τη δημόσια υγεία, την προαγωγή/πρόληψη της υγείας, την κλινική θεραπεία, τη διαχείριση ασθενειών, την έρευνα και τον προγραμματισμό και προετοιμασία τροφίμων (EFAD, 2011). Επιπλέον, συμβουλεύουν τους ασθενείς για ειδικές διατροφικές αλλαγές, σχεδιάζουν διατροφικά προγράμματα και παρέχουν διατροφικές οδηγίες για έναν υγιεινό τρόπο ζωής, προκειμένου να ενισχυθεί η υγεία και η πρόληψη ασθενειών (Bednarczuk B., Czekajło-Kozłowska A., 2019). Ακόμη, διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στη διαχείριση της παχυσαρκίας σε ενήλικες και παιδιά (Lichtenstein, 2007). Έχουν μοναδικά προσόντα να μετατρέπουν τις επιστημονικές πληροφορίες σχετικά με την ενεργειακή πρόσληψη και δαπάνη, τη διατροφή και τη συμπεριφορά σε πρακτική διατροφική καθοδήγηση και παροχή υγιεινών τροφίμων (Zazpe, 2008). Οι διαιτολόγοι χρησιμοποιούν συμβουλευτικές προσεγγίσεις για να βοηθήσουν άτομα και ομάδες που είναι υπέρβαρα ή παχύσαρκα ή που έχουν ασθένειες που σχετίζονται με την παχυσαρκία, όπως διαβήτης ή στεφανιαία νόσο, βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα (Govers, 2009, Delahanty, 2010).

Προς το παρόν, περίπου το 30-50 τοις εκατό των κακοηθειών μπορούν να προληφθούν αποφεύγοντας τους παράγοντες κινδύνου που έχουν αναφερθεί στην παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση και ακολουθώντας τις υπάρχουσες προληπτικές πρωτοβουλίες βασισμένες σε στοιχεία (Kushi LH et al., 2012). Οι κατευθυντήριες γραμμές της Αμερικανικής Εταιρείας Καρκίνου (ACS) του 2012 για την Πρόληψη του Καρκίνου (Kushi LH et al., 2012), οι οποίες καταδεικνύουν υψηλή συσχέτιση μεταξύ της αυξημένης τήρησης των διατροφικών συστάσεων και της μειωμένης θνησιμότητας από καρκίνο, είναι μεταξύ αυτών των μετρήσεων που βασίζονται σε στοιχεία και στις οποίες βασίζεται ένας κλινικός διαιτολόγος ως προς την διατροφική συμβουλευτική που παρέχει στον διαιτώμενό του.

Έτσι λοιπόν, με βάση αυτές τις κατευθυντήριες οδηγίες, για την προφύλαξη της υγείας του και για την μείωση εμφάνισης καρκίνου μακροπρόθεσμα, θα του συστήσει να καταναλώνει μια υγιεινή διατροφή με έμφαση στις φυτικές τροφές και στην επιλογή τροφίμων και ποτών που θα τον βοηθήσουν στην επίτευξη και την διατήρηση ενός υγιούς βάρους. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με το να διαβάσει τις διατροφικές ετικέτες των τροφίμων, ώστε να κατανοεί πλήρως την σύσταση των τροφίμων που αγοράζει όπως επίσης και να κατανοήσει καλύτερα το μέγεθος της μερίδας και των θερμίδων που καταναλώνει σε ημερήσια βάση. Στην συνέχεια να μπορεί να διακρίνει την διαφορά μεταξύ των τροφίμων με χαρακτηρισμό «χαμηλά σε λιπαρά» ή «χωρίς λιπαρά» και να ξεχωρίζει ότι η ένδειξη αυτή δεν ορίζει ότι το τρόφιμο είναι απαραίτητο και «χαμηλό σε θερμίδες». Θα πρέπει να τρώει μικρότερες μερίδες θερμιδογόνων τροφίμων (πχ. τηγανητές πατάτες, πατατάκια, παγωτά, ντόνατς, γλυκά κα.) καθώς και επεξεργασμένων κρεάτων όπως μπέικον, λουκάνικα, χοτ ντογκ και να επιλέγει περισσότερα λαχανικά, φρούτα και γενικότερα τροφές χαμηλές σε θερμίδες ή και ψάρια, πουλερικά, όσπρια ως εναλλακτικές στο κρέας. Ο περιορισμός στην κατανάλωση ποτών με ζάχαρη όπως τα αναψυκτικά, τα αθλητικά ποτά ή τα ποτά με γεύση φρούτων θα πρέπει να περιορίζονται και να ελέγχονται επίσης (Kushi LH et al., 2012)..

Στην συνέχεια θα προτείνει ότι σε περίπτωση διασκέδασης ή κατανάλωση φαγητού εκτός σπιτιού, να επιλέγονται γεύματα μικρότερης μερίδας, μη λιπαρά και όχι προστιθέμενα σε περιττή ποσότητα ζάχαρης. Τα τρόφιμα να μαγειρεύονται καλύτερα ψητά στον φούρνο ή βραστά ή στον ατμό, όπως το κρέας και το ψάρι και να αποφεύγεται το τηγάνισμα ή το ψήσιμο στα κάρβουνα για την αποφυγή δημιουργίας καπνού που έχει συσχετιστεί με την έκθεση σε δυνητικά καρκινογόνες χημικές ουσίες.

Όσο αφορά την σύσταση των γευμάτων, ο διαιτώμενος θα ήταν καλό να επιλέγει να τρώει τουλάχιστον 2,5 φλιτζάνια λαχανικά και φρούτα κάθε μέρα και να τα συμπεριλαμβάνει σε κάθε γεύμα ή σνακ, από μεγάλη ποικιλία αυτών και σε περίπτωση επιθυμίας για χυμό να είναι 100% φυσικός χυμός, χωρίς προστιθέμενα συστατικά. Επίσης, θα ήταν καλό να αποφεύγει την επιλογή κρεμώδων σαλτσών και ντρέσινγκ με λαχανικά και φρούτα και να επιλέγει φρέσκα και ολόκληρα χωρίς καμία επεξεργασία, για να μην μειώνεται η διατροφική τους αξία. Όσο αφορά τα δημητριακά, συστήνονται τα ολικής αλέσεως αντί για τα επεξεργασμένα προϊόντα δημητριακών του εμπορίου. Πιο συγκεκριμένα, θα ήταν καλό να τρώει ψωμί ολικής

άλεσης, ζυμαρικά και δημητριακά όπως το κριθάρι και η βρώμη, αντί για εκείνα που παρασκευάζονται από λευκό αλεύρι. Ταυτόχρονα, να αποφεύγονται τα αρτοσκευάσματα (π.χ κουλούρια) και γλυκά, δημητριακά πρωινού με ζάχαρη και άλλων δημητριακών υψηλών σε περιεκτικότητα σε ζάχαρη (Kushi LH et al., 2012).

Τέλος, όσο αφορά το αλκοόλ, θα ήταν καλό να περιοριστεί η κατανάλωσή του σε όχι περισσότερο από 1 ποτό την ημέρα για τις γυναίκες ή 2 την ημέρα για τους άνδρες (Kushi LH et al., 2012).

Συμπερασματικά, η διατροφική θεραπεία φαίνεται να παίζει ουσιαστικό ρόλο στο διεπιστημονικό σύστημα υγειονομικής περίθαλψης, καθώς οι αλλαγές στον τρόπο ζωής είναι βασική αιτία της αυξανόμενης συχνότητας των μη μεταδοτικών ασθενειών τις τελευταίες δεκαετίες (Bednarczuk B., Czekajło-Kozłowska A., 2019).

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Εν κατακλείδι, ο τρόπος ζωής αποτελεί αναπόσπαστο κομμάτι σε δράσεις πρόληψης για τον καρκίνο του μαστού. Η παγκόσμια ερευνητική κοινότητα, έπειτα από χρόνια εντριβής και μελέτης για τον τρόπο με τον οποίο οι τροποποιήσιμοι και οι μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου ασκούν επίδραση και αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού μέσω διαφόρων μηχανισμών, συνεχίζει συνεχώς να αποτελεί αντικείμενο υπό μελέτη με μεγάλο ενδιαφέρον και συνεχές πεδίο προς εξέλιξη επιστημονικά. Φάνηκε ότι καθώς στον γυναικείο πληθυσμό το στάδιο της εμμηνόπαυσης καθορίζει το ποσοστό επίδρασης των παραγόντων που συμβάλλουν θετικά ή αρνητικά στον κίνδυνο, οι συστάσεις να διαφοροποιούνται μεταξύ προεμμηνοπαυσιακών και μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών. Επίσης διαφοροποιούνται και με τον τύπο του καρκίνου του μαστού, εφόσον είναι θετικός σε υποδοχείς οιστρογόνων ή προγεστερόνης, δείχνοντας ότι στο γυναικείο φύλο, οι ορμόνες παίζουν σημαντικό ρόλο στην μεταβολική ρύθμιση του οργανισμού γενικότερα.

Αρχικά, ένας από τους βασικότερους τροποποιήσιμους παράγοντες είναι η διατροφή. Το αυξημένο σωματικό βάρος και κυρίως η παχυσαρκία, μέσω ενός θετικού ενεργειακού ισοζυγίου που προάγει την φλεγμονή, αυξάνει τον μετεμμηνοπαυσιακό καρκίνο του μαστού, ενώ αντίθετα υπάρχει αντίστροφη συσχέτιση με τον προεμμηνοπαυσιακό καρκίνο του μαστού, αφού το αυξημένο βάρος σώματος ή η ύπαρξη παχυσαρκίας στην ενηλικίωση πριν την εμμηνόπαυση, δεν έχει φανεί να αυξάνει τον κίνδυνο. Από την άλλη πλευρά, το σωματικό λίπος επηρεάζει άμεσα τα επίπεδα πολλών κυκλοφορούντων ορμονών, όπως η ινσουλίνη και τα οιστρογόνα, δημιουργώντας ένα περιβάλλον που προάγει την καρκινογένεση και καταστέλλει την απόπτωση των κυττάρων. Όμως από την άλλη πλευρά, το σωματικό λίπος στην παιδική και εφηβική ηλικία σχετίζεται αντιστρόφως με τον κίνδυνο προεμμηνοπαυσιακού και μετεμμηνοπαυσιακού καρκίνου του μαστού, υποδηλώνοντας μια μακροπρόθεσμη προστατευτική επίδραση του σωματικού λίπους σε νεαρή ηλικία στον κίνδυνο αργότερα στη ζωή. Ακόμη, η σωστή διατροφική προσέγγιση είναι σημαντική από μικρή ηλικία, γιατί όπως φαίνεται, η πρώιμη ζωή μπορεί να είναι μια περίοδος κατά την οποία το στήθος είναι πιο ευαίσθητο σε καρκινογόνες επιδράσεις.

Στην συνέχεια, ένας ακόμα σημαντικός τροποποιήσιμος παράγοντας είναι η φυσική δραστηριότητα και ο ενεργός τρόπος ζωής. Η σωματική δραστηριότητα βελτιώνει την ποιότητα ζωής του ατόμου, προάγοντας την ευεξία του και συμβάλλοντας στην διατήρηση ενός υγιούς βάρους ανάλογα με τις ανάγκες του κάθε οργανισμού. Μέσω πολλών βιολογικών μηχανισμών, η άσκηση βελτιώνει τις τιμές πολλών βιοδεικτών, αποτρέποντας την έναρξη μηχανισμών που μακροπρόθεσμα θα ευνοήσουν το περιβάλλον για την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων και για τον λόγο αυτό, συστήνεται να θεσπίζεται στόχος η άσκηση να γίνεται για τουλάχιστον 150 λεπτά μέσα στην εβδομάδα και για περισσότερη προστασία ενάντια στον καρκίνο, φυσική δραστηριότητα 45 με 60 λεπτών καθημερινά.

Μαζί με την διατήρηση ενός υγιούς σωματικού βάρους και την υιοθέτηση ενός δραστήριου τρόπου ζωής, η επιλογή του θηλασμού από τις θηλάζουσες μητέρες για τα παιδιά τους, η αποφυγή του αλκοόλ λόγω καθώς και των επεξεργασμένων τροφίμων πλούσιων σε λιπαρά, σάκχαρα και πρόσθετα συστατικά (τροφές που περιλαμβάνονται σε ένα ανθυγιεινό διατροφικό πρότυπο) και ταυτόχρονα η υιοθέτηση μιας σωστής διατροφής πλούσιας σε φυτικές τροφές, όπως τα λαχανικά, τα φρούτα, τα όσπρια και τα μη επεξεργασμένα δημητριακά και οι καλές πηγές λίπους όπως το ελαιόλαδο και οι ξηροί καρποί (τροφές που συμπεριλαμβάνονται σε ένα υγιές διατροφικό πρότυπο) συστήνεται αποτελεσματικά. Με άλλα λόγια, η υιοθέτηση ενός διατροφικού προτύπου στα πλαίσια της Μεσογειακής διατροφής και η αποφυγή των διατροφικών συνθηκών ενός Δυτικοποιημένου διατροφικού προτύπου αποτελεί βασικό συμπέρασμα των βιβλιογραφικών αναφορών ως προς την πρόληψη του καρκίνου του μαστού. Όσα αφορά τα τρόφιμα και τα μεμονωμένα μικροθρεπτικά συστατικά, αρκετά είναι τα αποτελέσματα που έχουν βγει στο φως της δημοσιότητας και που συσχετίζουν θρεπτικά συστατικά όπως η βιταμίνη D, οι πολυφαινόλες, το φολλικό οξύ, τα καροτενοειδή, τα μέταλλα κα. με τον καρκίνο του μαστού, χωρίς όμως η απάντηση για το εάν δρουν ευεργετικά έως μεμονωμένα συστατικά να είναι οριστική και απαιτείται περαιτέρω έρευνα. Το ίδιο ισχύει και για την επίδραση του καπνού στον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού, καθώς τα αποτελέσματα είναι διφορούμενα. Επιπλέον, είναι φανερή η σπουδαία δράση και το έργο της επιστήμης του διατροφολόγου – διαιτολόγου, για την προαγωγή της δημόσιας υγείας, την ενίσχυση ενός πιο υγιεινού τρόπου ζωής και την μεταλαμπάδευση επιστημονικών δεδομένων στον γυναικείο πληθυσμό, δρώντας άμεσα στην ενίσχυση της υγείας του κοινωνικού συνόλου και στην πρόληψη εμφάνισης νέων περιστατικών καρκίνου του μαστού σε όλο το φάσμα ηλικιών του γυναικείου συνόλου παγκοσμίως.

Σε αυτό το σημείο λοιπόν θα ήταν καλό να γίνει αναφορά στους περιορισμούς που καταγράφηκαν από τις μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν για την εξαγωγή των συμπερασμάτων της παρούσας πτυχιακής εργασίας. Αρχικά, η ποιότητα των μετα-αναλύσεων εξαρτάται από την ποιότητα των πρωταρχικών μελετών που επιλέχθηκαν και μελετήθηκαν για την εξαγωγή των συμπερασμάτων για τον κάθε σκοπό. Επίσης, λόγω έλλειψης σημασίας συσχέτισης μεταξύ ενός δυτικού διατροφικού προτύπου και του καρκίνου του μαστού σε μελέτες κοόρτης, η σημαντική συσχέτιση στις μελέτες περιπτώσεων ελέγχου μπορεί να μην είναι αληθινή συσχέτιση ως αποτέλεσμα της μεροληψίας ανάκλησης. Αξίζει να αναφερθεί ότι η μη μετρημένη και ανεξέλεγκτη σύγχυση προκαλεί πάντα ανησυχία στις μελέτες παρατήρησης, αν και οι περισσότερες μελέτες που συμπεριλήφθηκαν προσάρμοσαν έναν μεγάλο αριθμό παραγόντων που ενδέχεται να συγχέουν το διατροφικό πρότυπο και τη συσχέτιση με τον καρκίνο του μαστού.

Στην συνέχεια, καθώς τα ιστορικά διαιτητικής πρόσληψης και τα ημερολόγια καταγραφής είναι πιο έγκυρες μέθοδοι καταγραφής και ανάλυσης της διατροφικής πρόσληψης σε σχέση με τα ημερολόγια καταγραφής συχνότητας τροφίμων (FFQ), υπάρχουν αποκλείσεις ως προς τα αποτελέσματα των στατιστικών αναλύσεων. Πιο συγκεκριμένα, οι περισσότερες από τις πρωτότυπες μελέτες που αναλύθηκαν για τις μετα-αναλύσεις,

είχαν χρησιμοποιήσει ερωτηματολόγια συχνότητας τροφίμων FFQ και λίγες διαιτητικά ιστορικά ή ημερολόγια καταγραφής. Έτσι λοιπόν, κάποιες από τις συσχετίσεις δεν φάνηκαν στατιστικά σημαντικές με τα ημερολόγια καταγραφής συχνότητας τροφίμων, όπως για παράδειγμα κατά την ανάλυση του διατροφικού λίπους στον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού, ενώ αντίθετα το διατροφικό λίπος φάνηκε να έχει σημαντικά στατιστική συσχέτιση, όταν οι καταγραφές και οι αναλύσεις έγιναν σε μελέτες που είχαν χρησιμοποιήσει δείγμα του πληθυσμού που είχε συμπληρώσει διαιτητικό ιστορικό ή ημερολόγιο καταγραφής τροφίμων. Συμπεραίνουμε λοιπόν, ότι η μέθοδος συλλογής των διαιτητικών πληροφοριών παίζει σημαντικό ρόλο ως προς την στατιστική ανάλυση, λόγω επίδρασης ή μη του στατιστικού σφάλματος των αναλύσεων αλλά και των δεδομένων και οι μελέτες θα ήταν καλό να χρησιμοποιούν στην μεθοδολογία τους εργαλεία με μικρότερα σφάλματα για την μείωση του τελικού στατιστικού σφάλματος των αποτελεσμάτων. Τέλος, ανάλογα με τα δεδομένα και τον σκοπό υπό μελέτη, υπάρχουν και οι αντίστοιχοι συγχυτικοί παράγοντες, που πρέπει πάντα να λαμβάνονται υπόψη. Ενώ οι περισσότερες μελέτες έλαβαν υπόψη τους αρκετούς από τους πιο γνωστούς, όπως την ηλικία, το φύλο και ανάλογα με την μέτρηση τους αντίστοιχους που θεώρησαν πιθανούς ως προς την τροποποίηση των αποτελεσμάτων, άλλες μεταβλητές δεν θα μπορούσαν να ληφθούν υπόψη, όπως οι μέθοδοι μαγειρέματος ή η ομαδοποίηση των τροφίμων, οι οποίες μπορεί να σχετίζονται πολιτισμικά και να διαφέρουν ανά εθνικότητα.

Όσο αφορά τις μελέτες για την φυσική δραστηριότητα, παρόλο που τα στοιχεία για τα οφέλη της σωματικής δραστηριότητας στον καρκίνο του μαστού συνεχίζουν να αυξάνονται, οι περισσότερες μελέτες δεν έχουν συμπεριλάβει ταυτόχρονα όλους τους παράγοντες της άσκησης (συχνότητα, ένταση, χρονική διάρκεια και τύπος άσκησης) και επομένως περαιτέρω έρευνα θα χρειαστεί να διεξαχθεί για την διαμόρφωση συμπερασμάτων που θα είναι πιο σαφή όπως επίσης απαιτείται και περισσότερη έρευνα για την πλήρη κατανόηση των άμεσων και συνεργιστικών επιδράσεων της άσκησης στην πρόληψη, μέσω μιας λεπτομερούς μηχανιστικής εξήγησης της ανάπτυξης του καρκίνου του μαστού, αλλά κυρίως στην εξέλιξη του καρκίνου του μαστού.

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

Abdulla Mohamed and Per Gruber, . 'Role of Diet Modification in Cancer Prevention'. 1 Jan. 2000 : 45 – 51.

Abviva. 2009. Types of breast cancer. Last Update 18 Mar 2010. Available at: <http://abviva.com/1.html>

Aggarwal BB, Shishodia S, Sandur SK, Pandey MK, Sethi G. Inflammation and cancer: how hot is the link? *Biochem Pharmacol* 2006;72:1605 – 21.

Amadou A, Ferrari P, Muwonge R, et al. Overweight, obesity and risk of premenopausal breast cancer according to ethnicity: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Obes Rev.* 2013;14:665-678.

American Cancer Society. (2020). *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries.* <https://doi.org/10.3322/caac.21660>

American Cancer Society. Physical Activity and Cancer: Reducing Your Risk. Last update 18 November 2020. Available at: <https://www.aicr.org/resources/media-library/physical-activity-and-cancer-reducing-your-risk/>

American Cancer Society. (2009). *What is breast cancer?* [Updated 18 Mar 2010]. Available at: [http://www.cancer.org/docroot/CRI/content/CRI\\_2\\_4\\_1X\\_What\\_is\\_breast\\_cancer\\_5.asp](http://www.cancer.org/docroot/CRI/content/CRI_2_4_1X_What_is_breast_cancer_5.asp)

American Cancer Society. Breast Cancer. January 31, 2014. [www.cancer.org](http://www.cancer.org). Accessed February 23, 2014.2. Stopeck AT, Harris JE, Swart R, et al. Breast cancer risk factors. *Medscape.* August 19, 2013. <http://emedicine.medscape.com/article/1945957-overview>. Accessed February 23, 2014.

American Cancer Society. How Your Diet May Affect Your Risk of Breast Cancer. Last update 1 October 2018. Available at: <https://www.cancer.org/latest-news/how-your-diet-may-affect-your-risk-of-breast-cancer.html>

American Cancer Society. (2019). Cancer Prevention & Early Detection Facts & Figures 2019-2020. *American Cancer Society.* <https://doi.org/10.3322/caac.20140>. Available

American Institute for Cancer Research. (2018). Body fatness and weight gain and the risk of cancer. *World Cancer Research Fund International, 108(9)*, 3–141.



American Cancer Society. *Diet and Physical Activity: What's the Cancer Connection? In: Prevention & Early Detection*. 2009. Oct 09, [Updated June 2020]. Available at: [http://www.cancer.org/docroot/PED/content/PED\\_3\\_1x\\_Link\\_Between\\_Lifestyle\\_and\\_Cancer\\_March03.asp](http://www.cancer.org/docroot/PED/content/PED_3_1x_Link_Between_Lifestyle_and_Cancer_March03.asp)

Arditi JD, Venihaki M, Karalis KP, Chrousos GP. Antiproliferative effect of adiponectin on MCF7 breast cancer cells: a potential hormonal link between obesity and cancer. *Horm Metab Res* 2007; 39:9 – 13

Asgeirsson KS, Olafsdottir K, Jonasson JG, Ogmundsdottir HM. The effects of IL-6 on cell adhesion and e-cadherin expression in breast cancer. *Cytokine* 1998;10:720 – 8

Atoum, M., & Alzoughool, F. (2017). Vitamin D and Breast Cancer: Latest Evidence and Future Steps. *Breast Cancer: Basic and Clinical Research*, 11, 117822341774981. doi:10.1177/1178223417749816

Baer HJ, Colditz GA, Willett WC, et al. Adiposity and sex hormones in girls. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 1880-8.

Balkwill F. TNF- $\alpha$  in promotion and progression of cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2006;25:409 – 16

Bednarczuk B, Czekajło-Kozłowska A. Role of nutritional support provided by qualified dietitians in the prevention and treatment of non-communicable diseases. *Rocz Panstw Zakł Hig.* 2019;70(3):235-241. doi: 10.32394/rpzh.2019.0080. PMID: 31515982.

Beebe-Dimmer JL, Yee C, Cote ML, et al. Familial clustering of breast and prostate cancer and risk of postmenopausal breast cancer in the Women's Health Initiative Study. *Cancer*. 2015;121(8):1265-1272

Bergstrom, A., Pisani, P., Tenet, V., Wolk, A., & Adami, H. O. (2001). Erratum: Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe (*International Journal of Cancer* (2001) 91 (421-430)). *International Journal of Cancer*, 92(6), 927. <https://doi.org/10.1002/ijc.1285>

Berstad, P., Coates, R. J., Bernstein, L., Folger, S. G., Malone, K. E., Marchbanks, P. A., Weiss, L. K., Liff, J. M., McDonald, J. A., Strom, B. L., Simon, M. S., Deapen, D., Press, M. F., Burkman, R. T., Spirtas, R., & Ursin, G. (2010). A case-control study of body mass index and breast cancer risk in white and African-American women. *Cancer Epidemiology*

Biomarkers and Prevention, 19(6), 1532–1544. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-10-0025>

Berkey CS, Frazier AL, Gardner JD, et al. Adolescence and breast carcinoma risk. *Cancer* 1999; 85: 2400-9.

Berstad P, Coates RJ, Bernstein L, et al. A case-control study of body mass index and breast cancer risk in white and AfricanAmerican women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19:1532-1544.

Beasley, J.M.; Newcomb, P.A.; Trentham-Dietz, A.; Hampton, J.M.; Bersch, A.J.; Passarelli, M.N.; Holick, C.N.; Titus-Ernstoff, L.; Egan, K.M.; Holmes, M.D. Post-diagnosis dietary factors and survival after invasive breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2011, 128, 229–236.

Biondo, P.D.; Brindley, D.N.; Sawyer, M.B.; Field, C.J. The potential for treatment with dietary long-chain polyunsaturated n-3 fatty acids during chemotherapy. *J. Nutr. Biochem.* 2008, 19, 787–796.

Bray F, Laversanne M, Weiderpass E, Soerjomataram I. The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide. *Cancer*. In press

BreastCancer.Org. Can Food Reduce Your Risk of Breast Cancer?. Last modified on November 18 2020. Available at: [https://www.breastcancer.org/tips/nutrition/reduce\\_risk/reduce\\_risk](https://www.breastcancer.org/tips/nutrition/reduce_risk/reduce_risk)

BREASTCANCER.ORG. *Overweight Postmenopausal Women Who Lose Modest Amount of Weight Have Lower Breast Cancer Risk*. Published on December 16, 2017. Available at: <https://www.breastcancer.org/research-news/lower-risk-with-modest-weight-loss>

Bruun JM, Lihn AS, Verdich C, et al. Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokines: in vivo and in vitro investigations in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;285:E527 – 33.

Buckland, G.; Travier, N.; Agudo, A.; Fonseca-Nunes, A.; Navarro, C.; Lagiou, P.; Demetriou, C.; Amiano, P.; Dorronsoro, M.; Chirlaque, M.D. 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, 2465–2469.

Buckland, G et al. “Adherence To The Mediterranean Diet And Risk Of Breast Cancer In The European Prospective Investigation Into Cancer And Nutrition Cohort Study.” *International Journal of Cancer* 132.12 (2012): 2918-2927.

Caan, B. J., Kibbe, D., Black, J. D., Wiedt, T. L., ... Doyle, C. (2020). American Cancer Society guideline for diet and physical activity for cancer prevention. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 70(4), 245–271. <https://doi.org/10.3322/caac.21591>

Cancer Research UK. Exercise guidelines for cancer patients. Last update 13 December 2019. Available at: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/coping/physically/exercise-guidelines>

Canchola, A. J., Lacey, J. V., Bernstein, L., & Horn-Ross, P. L. (2015). Dietary patterns and endometrial cancer risk in the California Teachers Study cohort. *Cancer Causes and Control*, 26(4), 627–634. <https://doi.org/10.1007/s10552-015-0552-1>

Cancer Research UK, 2020. *Protective factors*. Last Update: 24 Jan 2020. Available at: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/breast-cancer/risks-causes/protective-factors>

Cancer. Net. *Breast Cancer: Types of Treatment*. 2020. Available at: <https://www.cancer.net/cancer-types/breast-cancer/types-treatment>

Carmichael, A. R. and T. Bates. 2004. “Obesity and Breast Cancer: A Review of the Literature.” *Breast* 13(2):85–92

Castelló, A., Pollán, M., Buijsse, B., Ruiz, A., Casas, A. M., Baena-Cañada, J. M., Lope, V., Antolín, S., Ramos, M., Muñoz, M., Lluch, A., De Juan-Ferré, A., Jara, C., Jimeno, M. A., Rosado, P., Dýaz, E., Guillem, V., Carrasco, E., Pérez-Gómez, B., ... Martýn, M. (2014). Spanish Mediterranean diet and other dietary patterns and breast cancer risk: Case-control EpiGEICAM study. *British Journal of Cancer*, 111(August), 1454–1462. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.434>

Catalano S, Marsico S, Giordano C, et al. Leptin enhances, via AP-1, expression of aromatase in the MCF-7 cell line. *J Biol Chem* 2003;278: 28668 – 76.

Catsburg, C., Kim, R. S., Kirsh, V. A., Soskolne, C. L., Kreiger, N., & Rohan, T. E. (2015). Dietary patterns and breast cancer risk: A study in 2 cohorts. *American Journal of Clinical Nutrition*, 101(4), 817–823. <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.097659>

Catsburg, Chelsea, Anthony B. Miller, and Thomas E. Rohan. 2015. “Active Cigarette Smoking and Risk of Breast Cancer.” *International Journal of Cancer* 136(9):2204–9.

Caprio S, Hyman LD, Limb C, et al. Central adiposity and its metabolic correlates in obese adolescent girls. *Am J Physiol* 1995; 269: E118-26.

Cecchini, R. S., Costantino, J. P., Cauley, J. A., Cronin, W. M., Wickerham, D. L., Land, S. R., Weissfeld, J. L., & Wolmark, N. (2012). Body mass index and the risk for developing invasive breast cancer among high-risk women in NSABP P-1 and STAR breast cancer prevention trials. *Cancer Prevention Research*, 5(4), 583–592. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-11-0482>

Centers for Disease Control and Prevention. [Division of Cancer Prevention and Control](#) - *What Are the Symptoms of Breast Cancer?*. Last update September 20, 2021. Available at: [https://www.cdc.gov/cancer/breast/basic\\_info/symptoms.htm](https://www.cdc.gov/cancer/breast/basic_info/symptoms.htm)

Chajes V, Assi N, Biessy C, Ferrari P, Rinaldi S, Slimani N, Lenoir GM, Baglietto L, His M, Boutron-Ruault MC, et al: A prospective evaluation of plasma phospholipid fatty acids and breast cancer risk in the EPIC study. *Ann Oncol* 2017, 28:2836-2842. PMID: 28950350

Chan DS, Bandera EV, Greenwood DC, et al. Circulating c-reactive protein and breast cancer risk: systematic literature review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015; 24: 1439-49.

Chan, Doris S. M., Leila Abar, Margarita Cariolou, Neesha Nanu, Darren C. Greenwood, Elisa V. Bandera, Anne McTiernan, and Teresa Norat. 2019. “World Cancer Research Fund International: Continuous Update Project—Systematic Literature Review and Meta-Analysis of Observational Cohort Studies on Physical Activity, Sedentary Behavior, Adiposity, and Weight Change and Breast Cancer Risk.” *Cancer Causes and Control* 30(11):1183–1200.

Chen, P., Li, C., Li, X., Li, J., Chu, R., & Wang, H. (2014). Higher dietary folate intake reduces the breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Cancer*, 110(9), 2327–2338. doi:10.1038/bjc.2014.155

Chlebowski, B. R. T., Aiello, E., & McTiernan, A. (2019). Weight Loss in Breast Cancer Patient Management. 20(4), 1128–1143.

Chlebowski, R. T., Luo, J., Anderson, G. L., Barrington, W., Reding, K., Simon, M. S., Manson, J. E., Rohan, T. E., Wactawski-wende, J., Lane, D., Strickler, H., Mosaver-rahmani,

Y., Freudenheim, J. L., Saquib, N., & Stefanick, M. L. (2018). Weight Loss and Breast Cancer Incidence in Postmenopausal Women. 1–8. <https://doi.org/10.1002/cncr.31687>

Chlebowski RT, J Luo, GL Anderson, M Simon, W Barrington, K Reding, JE Manson, T Rohan, J Wactawki-Wende, D Lane, H Strickler, Y Mossavar-Rahmani, J Freudenheim, ATN Saquib and M Stefanick. *Abstract GS5-07: Weight change in postmenopausal women and breast cancer risk in the women's health initiative observational study*. Cancer Research. 2017. DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS17-GS5-07

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet*. 2001;358(9291):1389-1399.

Cotterchio M, Kreiger N, Theis B, Sloan M, Bahl S. Hormonal factors and the risk of breast cancer according to estrogen- and progesterone-receptor subgroup. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003;12:1053- 1060.

Cuenca-Micó, O., & Aceves, C. (2020). Micronutrients and Breast Cancer Progression: A Systematic Review. *Nutrients*, 12(12), 3613. doi:10.3390/nu12123613

Dall GV, Britt KL. Estrogen Effects on the Mammary Gland in Early and Late Life and Breast Cancer Risk. *Front Oncol*. 2017;7:110

Dandamudi, A., Tommie, J., Nommsen-Rivers, L., & Couch, S. (2018). Dietary patterns and breast cancer risk: A systematic review. *Anticancer Research*, 38(6), 3209–3222. <https://doi.org/10.21873/anticancer.12586>

Dankers W, Colin EM, van Hamburg JP, Lubberts E. Vitamin D in autoimmunity: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Front Immunol* 2016;7:697.

De Cicco, Paola, Maria Valeria Catani, Valeria Gasperi, Matteo Sibilano, Maria Quaglietta, and Isabella Savini. 2019. “Nutrition and Breast Cancer: A Literature Review on Prevention, Treatment and Recurrence.” *Nutrients* 11(7):1–28.

Delahanty, L.M. (2010) “An expanded role for dietitians in maximizing retention in nutrition and lifestyle intervention trials: implications for clinical practice.” *J Hum Nutr Diet* 23(4):336-343.

DeNardo DG and Coussens LM. Inflammation and breast cancer. Balancing immune response: crosstalk between adaptive and innate immune cells during breast cancer progression. *Breast Cancer Res* 2007; 9: 212.

DePergola G and Silvestris F. Obesity as a major risk factor for cancer. *J Obes* 2013; 2013: 291546.

DeSantis, C. E., Ma, J., Gaudet, M. M., Newman, L. A., Miller, K. D., Goding Sauer, A., Siegel, R. L. (2019). *Breast cancer statistics, 2019. CA: A Cancer Journal for Clinicians*. doi:10.3322/caac.21583

Devaraj S, Kasim-Karakas S, Jialal I. The effect of weight loss and dietary fatty acids on inflammation. *Curr Atheroscler Rep* 2006;8: 477 – 86

Duncan, A. M. (2004). *The Role of Nutrition in the Prevention of Breast Cancer. AACN Clinical Issues: Advanced Practice in Acute and Critical Care, 15(1), 119–135*. doi:10.1097/00044067-200401000-00011

Dumitrescu, R. G., & Shields, P. G. (2005). The etiology of alcohol-induced breast cancer. *Alcohol, 35(3), 213–225*. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2005.04.005>

Doyle SL, Donohoe CL, Lysaght J, et al. Visceral obesity, metabolic syndrome, insulin resistance and cancer. *Proc Nutr Soc* 2012; 71: 181-9.

Druesne-Pecollo, N., Touvier, M., Barrandon, E., Chan, D. S., Norat, T., Zelek, L., et al. (2012). Excess body weight and second primary cancer risk after breast cancer: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Research and Treatment, 135, 647–654*.

Dowsett M and Folkerd E. Reduced progesterone levels explain the reduced risk of breast cancer in obese premenopausal women: a new hypothesis. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 149: 1-4.

EFAD. (2011). Position Paper on the Role of the Dietitian in the Management of Obesity About The European Federation of the Associations of Dietitians ( EFAD ). 108(September), 1–2.

Eliassen, A. H., Missmer, S. A., Tworoger, S. S., Spiegelman, D., Barbieri, R. L., Dowsett, M., & Hankinson, S. E. (2006). Endogenous steroid hormone concentrations and risk of breast

cancer among premenopausal women. *Journal of the National Cancer Institute*, 98(19), 1406–1415. <https://doi.org/10.1093/jnci/djj376>

Emaus MJ, Peeters PH, Bakker MF, Overvad K, Tjønneland A, Olsen A, Romieu I, Ferrari P, Dossus L, Boutron-Ruault MC, et al: Vegetable and fruit consumption and the risk of hormone receptor-defined breast cancer in the EPIC cohort. *Am J Clin Nutr* 2016, 103:168-177. PMID: 26607934

Enger SM, Ross RK, Paganini-Hill A, Carpenter CL, Bernstein L. Body size, physical activity, and breast cancer hormone receptor status: results from two case-control studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2000;9:681-687.

Ershler W.B. The Influence of Advanced Age on Cancer Occurrence and Growth. In: Balducci L., Extermann M, editors. *Biological Basis of Geriatric Oncology*. Vol. 124. Springer US: 2005. pp. 75–87.

Estebanez N, Gomez-Acebo I, Palazuelos C, Llorca J. Dierssen-sotos T. Vitamin D exposure and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Sci Rep* 2018;8:9039.

Eyre, H., Kahn, R., Robertson, R.M., Clark, N.G., Doyle, C., Hong, Y., Gansler, T., Glynn, T., Smith, R.A., Taubert, K., et al. Preventing Cancer, Cardiovascular Disease, and Diabetes. *Circulation* 2004, 109, 3244–3255.

Fairweather-Tait, S.J.; Bao, Y.; Broadley, M.R.; Collings, R.; Ford, D.; Hesketh, J.E.; Hurst, R. Selenium in human health and disease. *Antioxid. Redox Signal*. 2011, 14, 1337–1383.

Fernandez, S. V. (2011). Estrogen, Alcohol Consumption, and Breast Cancer. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 35(3), 389–391. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2010.01355.x>

Fayed L. Types of breast cancer. About.com: Cancer. 2009. Jul 09, [20 Mar. 2010] Available at: <http://cancer.about.com/od/breastcancer/a/cancertypes.htm>

Fund, W. C. G. (2007). Guidelines for Cancer Prevention. *Prevention*, 13(2), 30.

Friedenreich, Christine M. 2011. “Physical Activity and Breast Cancer: Review of the Epidemiologic Evidence and Biologic Mechanisms.” *Recent Results in Cancer Research* 188:125–39.

Garofalo C, Surmacz E. Leptin and cancer. *J Cell Physiol* 2006;207: 12 – 22

Gershuni, V. M., Ahima, R. S., & Tchou, J. (2016). Obesity and Breast Cancer: A Complex Relationship. *Current Surgery Reports*, 4(4). doi:10.1007/s40137-016-0134-5

Glade MJ: Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer: A Global Perspective. *Nutrition* 15(6): 523-526, 1999

Govers, E. and I.A. Brouwer, et al (2009), "Weight loss after one year and weight maintenance after four years after treatment by a dietician." *Ned Tijdschr voor Voeding & Diëtetiek (Dutch Journal of Nutrition and Dietetics)* 2009;64(2).

Gram IT, Park SY, Maskarinec G, Wilkens LR, Haiman CA, Le Marchand L. Smoking and breast cancer risk by race/ethnicity and oestrogen and progesterone receptor status: the Multiethnic Cohort (MEC) study. *Int J Epidemiol.* 2019;18:18

Gunnell D, Okasha M, Smith GD, et al. Height, leg length, and cancer risk: a systematic review. *Epidemiol Rev* 2001; 23:313-42.

Gunter MJ, Hoover DR, Yu H, et al. Insulin, insulin-like growth factor- I and risk of breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 48-60.

Gunter M, Wang T, Cushman M, et al. Circulating adipokines and inflammatory markers and postmenopausal breast cancer risk. *J Nat Cancer Inst* 2015; 107: djv169.

Grubbs CJ, Farneli DR, Hill DL, et al. Chemoprevention of n-nitro-n-methylureas-induced mammary cancers by pretreatment with 17beta-estradiol and progesterone. *J Nati Cancer Inst* 1985; 74: 927-31.

Hamajima, N., Hirose, K., Tajima, K., Rohan, T., Calle, E. E., Heath, C. W., Coates, R. J., Liff, J. M., Talamini, R., Chantarakul, N., Koetsawang, S., Rachawat, D., Morabia, A., Schuman, L., Stewart, W., Szklo, M., Bain, C., Schofield, F., Siskind, V., ... Van Leeuwen, M. (2002). Alcohol, tobacco and breast cancer - Collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58 515 women with breast cancer and 95 067 women without the disease. *British Journal of Cancer*, 87(11), 1234–1245. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600596>

Harris, H. R., Willett, W. C., Terry, K. L., & Michels, K. B. (2011). Body fat distribution and risk of premenopausal breast cancer in the nurses' health study II. *Journal of the National Cancer Institute*, 103(3), 273–278. <https://doi.org/10.1093/jnci/djq500>



Hashemi, S. H. B., Karimi, S., & Mahboobi, H. (2014). Lifestyle changes for prevention of breast cancer. *Electronic Physician*, 6(3), 894–905. <https://doi.org/10.14661/2014.894-905>

Helmberg A. 2010. [17 Mar. 2010]. <http://helmberg.at/carcinogenesis.htm>

Hiatt, Robert A. and Richard D. Bawol. 1984. “Alcoholic Beverage Consumption and Breast Cancer Incidence.” *American Journal of Epidemiology* 120(5):676–83.

Hong BS, Lee KP. A systematic review of the biological mechanisms linking physical activity and breast cancer. *Phys Act Nutr*. 2020 Sep;24(3):25-31. doi: 10.20463/pan.2020.0018. Epub 2020 Sep 30. PMID: 33108715; PMCID: PMC7669467.

Hossain S, Beydoun MA, Beydoun HA, Chen X, Zonderman AB, Wood RJ. Vitamin D and breast cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Clin Nutr ESPEN* 2019;30:170–84.

Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- $\alpha$  in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995;95: 2409 – 15

Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al, eds. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016. Based on the November 2018 SEER data submission, posted to the SEER website April 2019. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, National Cancer Institute, National Institutes of Health; 2019

Huypens P. Leptin controls adiponectin production via the hypothalamus. *Med Hypotheses* 2007;68:87 – 90

Imaginis. 2008. What is breast cancer? [Updated 17 Mar 2010]. Available at: <http://www.imaginis.com/breast-health/what-is-breast-cancer-2>

International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO). (2020). Cancer Today. *Cancer Fact Sheets – All cancers*. Available at:

<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/39-All-cancers-fact-sheet.pdf>

International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 100 Part C: Arsenic, Metals, fibres and dusts. 2012.

Islami, F., Liu, Y., Jemal, A., Zhou, J., Weiderpass, E., Colditz, G., ... Weiss, M. (2015). *Breastfeeding and breast cancer risk by receptor status—a systematic review and meta-analysis*. *Annals of Oncology*, *mdv379*. doi:10.1093/annonc/mdv379

Iyengar NM, Arthur R, Manson JE, et al. Association of Body Fat and Risk of Breast Cancer in Postmenopausal Women With Normal Body Mass Index: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial and Observational Study. *JAMA Oncol*. 2018;6:6

Jevtic M, Velicki R, Popovic M, Cemerlic-Adjic N, Babovic SS, Velicki L. Dietary influence on breast cancer. *J BUON*. 2010 Jul-Sep;15(3):455-61. PMID: 20941810.

Jiralerspong S, Goodwin PJ. Obesity and Breast Cancer Prognosis: Evidence, Challenges, and Opportunities. *J Clin Oncol*. 2016;34(35):4203-4216

John EM, Sangaramoorthy M, Hines LM, et al. Overall and abdominal adiposity and premenopausal breast cancer risk among Hispanic women: the Breast Cancer Health Disparities study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015;24:138-147.

Kaaks R, Lukanova A and Kurzer MS, Obesity, endogenous hormones and endometrial cancer risk: a synthetic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 1531 – 43.

Karimi Z, Jessri M, Houshiar-Rad A, Mirzaei HR and Rashidkhani B: Dietary patterns and breast cancer risk among women. *Public Health Nutr* 17(5): 1098-1106, 2014

Kasapis C, Thompson PD. The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers: a systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1563 – 9.

Kaur T, Zhang ZF. Obesity, breast cancer and the role of adipocytokines. *Asian Pac J Cancer Prev* 2005;6:547 – 52.

Kawai M, Malone KE, Tang MT, Li CI. Height, body mass index (BMI), BMI change, and the risk of estrogen receptorpositive, HER2-positive, and triple-negative breast cancer among women ages 20 to 44 years. *Cancer*. 2014;120:1548-1556.

Kelleher, S.L.; Seo, Y.A.; Lopez, V. Mammary gland zinc metabolism: Regulation and dysregulation. *Genes Nutr*. 2009, 4, 83–94.

Kelesidis I, Kelesidis T, Mantzoros CS. Adiponectin and cancer: a systematic review. *Br J Cancer* 2006;94:1221 – 5.

Kerr J, Anderson C, Lippman SM. Physical activity, sedentary behaviour, diet, and cancer: an update and emerging new evidence. *Lancet Oncol.* 2017;18(8):e457-e471

Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, Bosch RJ, Deem R, Simsolo RB. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *J Clin Invest* 1995;95:2111 – 9.

Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 280:E745 – 51.

Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, et al. Circulating sex hormones and breast cancer risk factors in postmenopausal women: reanalysis of 13 studies. *Br J Cancer* 2011; 105: 709-22.

Key TJ and Pike MC. The dose-effect relationship between ‘unopposed’ oestrogens and endometrial mitotic rate: its central role in explaining and predicting endometrial cancer risk. *Br J Cancer* 1988; 57: 205-12.

Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, et al. Insulin-like growth factor 1 (IGF1). IGF binding protein 3 (IGFBP3) and breast cancer risk: pooled individual data analysis of 17 prospective studies. *Lancet Oncol* 2010; 11: 530-42.

Key TJ. Endogenous oestrogens and breast cancer risk in premenopausal and postmenopausal women. *Steroids.* 2011;76(8):812 –5

Key, T. J., Appleby, P., Barnes, I., Reeves, G., Dorgan, J. F., Longcope, C., Franz, C., Stanczyk, F. Z., Chang, L. C., Stephenson, H. E., Falk, R. T., Kahle, L., Miller, R., Tangrea, J. A., Campbell, W. S., Schatzkin, A., Allen, D. S., Fentiman, I. S., Moore, J. W., ... Miller, S. R. (2002). Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: Reanalysis of nine prospective studies. *Journal of the National Cancer Institute*, 94(8), 606–616. <https://doi.org/10.1093/jnci/94.8.606>

Khan MI, Bielecka ZF, Najm MZ, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms in breast and renal cancer: current state and future approaches (review). *Int J Oncol.* 2014;44:349–363.

Kharazmi E, Chen T, Narod S, Sundquist K, Hemminki K. Effect of multiplicity, laterality, and age at onset of breast cancer on familial risk of breast cancer: a nationwide prospective cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;144(1):185-192.

Khuder, S., Mutgi, A. B., & Nugent, S. (2001). *Smoking and Breast Cancer: A Meta-Analysis. Reviews on Environmental Health, 16(4)*. doi:10.1515/reveh.2001.16.4.253

Kim Y, Je Y. Vitamin D intake, blood 25(OH)D levels, and breast cancer risk or mortality: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2014;110:2772–84.

Koo, M. M., von Wagner, C., Abel, G. A., McPhail, S., Rubin, G. P., & Lyratzopoulos, G. (2017). *Typical and atypical presenting symptoms of breast cancer and their associations with diagnostic intervals: Evidence from a national audit of cancer diagnosis. Cancer Epidemiology, 48, 140–146*. doi:10.1016/j.canep.2017.04.010

Kushi LH, Doyle C, McCullough M, Rock CL, DemarkWahnefried W, Bandera EV, Gapstur S, Patel AV, Andrews K and Gansler T; American Cancer Society 2010 Nutrition and Physical Activity Guidelines Advisory Committee: American cancer society guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention. *CA Cancer J for Clin* 62(1): 30-67, 2012

Kushi LH, Doyle C, McCullough M, et al. American Cancer Society guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: Reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *CA Cancer J Clin*. 2012;62(1):30-67.

Knight, Julia A., Jing Fan, Kathleen E. Malone, Esther M. John, Charles F. Lynch, Leslie Bernstein, Roy Shore, Jennifer D. Brooks, and Anne S. Reiner. n.d. (2017). "Alcohol Consumption and Cigarette Smoking in Combination: A Predictor of Contralateral." (Ci):1–26.

Knupfer H and Preiss R. Significance of interleukin-6 (IL-6) in breast cancer (review). *Breast Cancer Res Treat* 2007; 102: 129-35.

Labrèche, F., Goldberg, M. S., Hashim, D., & Weiderpass, E. (2020). Breast cancer. *Occupational Cancers, 417–438*. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-30766-0\\_24](https://doi.org/10.1007/978-3-030-30766-0_24)

Lee YH, Pratley RE. The evolving role of inflammation in obesity and the metabolic syndrome. *Curr Diab Rep* 2005;5:70 – 5.

Lewallen S and Courtright P: *Epidemiology in Practice: CaseControl Studies. Community Eye Health* 11(28): 57-58, 1998.

Lichtenstein, A. H. (2007). "Diet, Heart Disease, and the Role of the Registered Dietitian." *Journal of the American Dietetic Association* 107(2): 205-208

Lillycrop K. World Cancer Research Fund International (WCRF). Folic acid intake and breast cancer risk. Available at: <https://www.wcrf.org/researchwefund/folic-acid-intake-and-breast-cancer-risk/>

Link LB, Canchola AJ, Bernstein L, Clarke CA, Stram DO, Ursin G and Horn-Ross PL: Dietary patterns and breast cancer risk in the California teachers study cohort. *AJCN* 98(6): 1524- 1532, 2013

Linos E, Willett WC, Cho E, Frazier L. Adolescent diet in relation to breast cancer risk among premenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 19(3):689-96, 2010.

Liu Y, Nguyen N, Colditz GA. Links between alcohol consumption and breast cancer: a look at the evidence. *Women's Health.* 2015;11(1):65-77.

Lithgow D and Covington C. Chronic inflammation and breast pathology: a theoretical model. *Biol Res Nurs* 2005; 7: 118-29.

Lorincz AM, Sukumar S. Molecular links between obesity and breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2006;13:279 – 92.

Lynch, B. M., Neilson, H. K., & Friedenreich, C. M. (2010). *Physical Activity and Breast Cancer Prevention. Recent Results in Cancer Research, 13–42.* doi:10.1007/978-3-642-04231-7\_2

Ma H, Bernstein L, Ross RK, Ursin G. Hormone-related risk factors for breast cancer in women under age 50 years by estrogen and progesterone receptor status: results from a case-control and a case-case comparison [serial online]. *Breast Cancer Res.* 2006;8:R39.

Macacu A, Autier P, Boniol M, Boyle P. Active and passive smoking and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;154(2):213-224

Maret, W.; Li, Y. Coordination dynamics of zinc in proteins. *Chem. Rev.* 2009, 109, 4682–4707.

Margot New SEER Report Documents High Risk of Second Cancers in Cancer Survivors. *Oncology Times.* 2007;29(5):8.

McDonald, J. A., Goyal, A., & Terry, M. B. (2013). *Alcohol Intake and Breast Cancer Risk: Weighing the Overall Evidence. Current Breast Cancer Reports, 5(3), 208–221.* doi:10.1007/s12609-013-0114-z

McLaughlin T, Abbasi F, Lamendola C, et al. Differentiation between obesity and insulin resistance in the association with C-reactive protein. *Circulation* 2002;106:2908 – 12.

McTiernan A, Friedenreich CM, Katzmarzyk PT, et al. Physical Activity in Cancer Prevention and Survival: A Systematic Review. *Med Sci Sports Exerc.* 2019;51(6):1252-1261

Meek, M. D., & Finch, G. L. (1999). Diluted mainstream cigarette smoke condensates activate estrogen receptor and aryl hydrocarbon receptor-mediated gene transcription. *Environmental Research*, 80(1), 9–17. <https://doi.org/10.1006/enrs.1998.3872>

Mehta, S. H., Strathdee, S. A., & L.thomas, D. (2001). Height, leg length, and cancer risk: A systematic review. *Epidemiologic Reviews*, 23(2), 313–342. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.epirev.a000809>

Merck. 2008. *Breast cancer* [Updated 18 Mar. 2010]. Available at: <http://www.merck.com/mmhe/sec22/ch251/ch251f.html>

Mieszkowski M. R. Cancer – A biophysicist's point of view. In: Digital Recordings. 2006. Sep 04, [15 Mar 2010]. <http://www.digital-recordings.com/publ/cancer.html>

Michels KB, Terry KL, Willett WC. Longitudinal study on the role of body size in premenopausal breast cancer. *Arch Intern Med.* 2006;166:2395-2402.

Mittelman, S. D. (2020). The Role of Diet in Cancer Prevention and Chemotherapy Efficacy. *Annual Review of Nutrition*, 40(1). doi:10.1146/annurev-nutr-013120-041149.

Mocci E, Milne RL, Mendez-Villamil EY, et al. Risk of pancreatic cancer in breast cancer families from the breast cancer family registry. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013;22: 803-811

Moore SC, Lee IM, Weiderpass E, et al. Association of LeisureTime Physical Activity With Risk of 26 Types of Cancer in 1.44 Million Adults. *JAMA Intern Med.* 2016;176(6):816-825.

Mourouti N, Papavagelis C, Plytzanopoulou P, Kontogianni M, Vassilakou T, Malamos N, Linos A and Panagiotakos DB: Dietary patterns and breast cancer: A case-control study in women. *Eur J Nutr* 54(4): 609-617, 2015

Mourouti, N.; Kontogianni, M.D.; Papavagelis, C.; Plytzanopoulou, P.; Vassilakou, T.; Malamos, N.; Linos, A.; Panagiotakos, D.B. Adherence to the Mediterranean diet is associated with lower likelihood of breast cancer: A case-control study. *Nutr. Cancer* 2014, 66, 810–817.

Munsell MF, Sprague BL, Berry DA, Chisholm G, Trentham-Dietz A. Body mass index and breast cancer risk according to postmenopausal estrogen-progestin use and hormone receptor status. *Epidemiol Rev.* 2014;36:114-136.

Murphy, E.; Willis, B.W.; Watt, B. Provisional tables on the zinc content of foods. *J. Am. Diet. Assoc.* 1975, 66, 345–355.

Nagrani R, Mhatre S, Rajaraman P, et al. Central obesity increases risk of breast cancer irrespective of menopausal and hormonal receptor status in women of South Asian ethnicity. *Eur J Cancer.* 2016; 66:153-161.

National Cancer Institute. What is Cancer?. Updated 05 May 2021. Available at: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/cancer>

National Cancer Institute. Physical Activity and Cancer. Updated 10 February 2010. Available at: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/obesity/physical-activity-fact-sheet>

National Cancer Institute – Division of Cancer Epidemiology & Genetics. Exploring the Links Between Leisure-time Physical Activity, Sedentary Behavior, and Cancer. (2015). Available at: <https://dceg.cancer.gov/news-events/news/2015/physical-activity-cancer>

National Health Service (NHS). Treatment. Breast Cancer in Women. [28 October 2019]. Available at: <https://www.nhs.uk/conditions/breast-cancer/treatment/>

NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight and obesity from 1995 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet* 2017; 390: 2627-42.

Nelson, H. D. (2012). Risk Factors for Breast Cancer for Women Aged 40 to 49 Years. *Annals of Internal Medicine*, 156(9), 635. doi:10.7326/0003-4819-156-9-201205010-00006

Neilson HK, Friedenreich CM, Brockton NT, Millikan RC. Physical activity and postmenopausal breast cancer: proposed biologic mechanisms and areas for future research. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(1):11-27.

Nicklas BJ, You T, Pahor M. Behavioural treatments for chronic systemic inflammation: effects of dietary weight loss and exercise training. *CMAJ* 2005;172:1199 – 209.

O'Brien KM, Sandler DP, Taylor JA, Weinberg CR. Serum vitamin D, risk of breast cancer within five years. *Environ Health Perspect.* 2017;125:077004. doi:10.1289/EHP943.

Ogden CL, Carroll MD, Fryar CD, Flegal KM. Prevalence of Obesity Among Adults and Youth: United States, 2011-2014. NCHS Data Brief, no. 201. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2015.

Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, et al. Global, regional and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2014;384:766-81

Okręglińska K. Health effects of changes in the structure of dietary macronutrients intake in western societies. *Rocz Panstw Zakl Hig.* 2015;66(2):97-105. PMID: 26024397.

Patterson, R.E.; Flatt, S.W.; Newman, V.A.; Natarajan, L.; Rock, C.L.; Thomson, C.A.; Caan, B.J.; Parker, B.A.; Pierce, J.P. Marine fatty acid intake is associated with breast cancer prognosis. *J. Nutr.* 2011, 141, 201–206.

Pasquali R, Pelusi C, Genghini S, et al. Obesity and reproductive disorders in women. *Hum Reprod Update* 2003; 9: 359-72.

Petersen AM, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol* 2005;98:1154 – 62.

Physical Activity Guidelines Advisory Committee. 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee Scientific Report. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services, 2018.

Pierobon M, Frankenfeld CL. Obesity as a risk factor for triple-negative breast cancers: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;137: 307-314.

Pittas AG, Joseph NA, Greenberg AS. Adipocytokines and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:447 – 52

Pizot C, Boniol M, Mullie P, et al. Physical activity, hormone replacement therapy and breast cancer risk: A meta-analysis of prospective studies. *Eur J Cancer.* 2016;52:138-154.

Poole EM, Tworoger SS, Hankinson SE, et al. Body size in early life and adult levels of insulin-like growth factor 1 and insulin-like growth factor binding protein 3. *Am J Epidemiol* 2011; 174: 642-51.



Purohit A, Reed MJ. Regulation of estrogen synthesis in postmenopausal women. *Steroids* 2002;67:979 – 83.

Putti, Thomas C., Dalia M. Abd El-Rehim, Emad A. Rakha, Claire E. Paish, Andrew H. S. Lee, Sarah E. Pinder, and Ian O. Ellis. 2005. “Estrogen Receptor-Negative Breast Carcinomas: A Review of Morphology and Immunophenotypical Analysis.” *Modern Pathology* 18(1):26–35

Radimer, Kathy L., Rachel Ballard-Barbash, Jeremy S. Miller, Michael P. Fay, Arthur Schatzkin, Richard Troiano, Bernard E. Kreger, and Greta Lee Splansky. 2004. “Weight Change and the Risk of Late-Onset Breast Cancer in the Original Framingham Cohort.” *Nutrition and Cancer* 49(1):7–13.

Rehman AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwaan M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008;371:569-578.

Robinson WR, Tse CK, Olshan AF, Troester MA. Body size across the life course and risk of premenopausal and postmenopausal breast cancer in black women, the Carolina Breast Cancer Study, 1993-2001. *Cancer Causes Control*. 2014; 25:1101-1117.

Robinson LE, Graham TE. Metabolic syndrome, a cardiovascular disease risk factor: role of adipocytokines and impact of diet and physical activity. *Can J Appl Physiol* 2004;29:808 – 29.

Rock, Cheryl L., Cynthia Thomson, Ted Gansler, Susan M. Gapstur, Marjorie L. McCullough, Alpa V. Patel, Kimberly S. Andrews, Elisa V. Bandera, Colleen K. Spees, Kimberly Robien, Sheri Hartman, Kristen Sullivan, Barbara L. Grant, Kathryn K. Hamilton, Lawrence H. Kushi, Bette J. Caan, Debra Kibbe, Jessica Donze Black, Tracy L. Wiedt, Catherine McMahon, Kirsten Sloan, and Colleen Doyle. 2020. “American Cancer Society Guideline for Diet and Physical Activity for Cancer Prevention.” *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 70(4):245–71.

Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;64:355 – 65

Romieu I, Scoccianti C, Chajes V, de Batlle J, Biessy C, Dossus L, Baglietto L, Clavel-Chapelon F, Overvad K, Olsen A, et al: Alcohol intake and breast cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Int J Cancer* 2015, 137:1921-1930. PMID: 25677034

Romieu I, Ferrari P, Chajes V, de Batlle J, Biessy C, Scoccianti C, Dossus L, Christine Boutron M, Bastide N, Overvad K, et al: Fiber intake modulates the association of alcohol intake with breast cancer. *Int J Cancer* 2017, 140:316-321. PMID: 27599758

Rose DP, Komninou D, Stephenson GD. Obesity, adipocytokines, and insulin resistance in breast cancer. *Obes Rev.* 2004;5(3):153 –65

Rosenberg J. *American Journal of Managed Care. Study Links Smoking to Increased Risk of Breast Cancer.* Last update 28 November 2017. Available at:

<https://www.ajmc.com/view/study-links-smoking-to-increased-risk-of-breast-cancer>

Rozen F, Zhang J, Pollak M. Antiproliferative action of tumor necrosis factor- $\alpha$  on MCF-7 breastcancer cells is associated with increased insulin-like growth factor binding protein-3 accumulation. *Int J Oncol* 1998;13:865 – 9

Russo J, Russo IH. Differentiation and breast cancer. *Medicina (B Aires)* 1997; 57 suppl 2:81-91.

Ruder, E. H., Dorgan, J. F., Kranz, S., Kris-Etherton, P. M., & Hartman, T. J. (2008). Examining breast cancer growth and lifestyle risk factors: Early life, childhood, and adolescence. *Clinical Breast Cancer*, 8(4), 334–342. <https://doi.org/10.3816/CBC.2008.n.038>

Ruffin MT, August DA, Kelloff GJ, Boone CW, Weber BL and Brenner DE: Selection criteria for breast cancer chemoprevention subjects. *J Cell Biochem* 53: 234-241, 1993

Saedisomeolia, A.; Wood, L.G.; Garg, M.L.; Gibson, P.G.; Wark, P.A. Anti-inflammatory effects of long-chain n-3 PUFA in rhinovirus-infected cultured airway epithelial cells. *Br. J. Nutr.* 2009, 101, 533–540.

Sanderson, M., Williams, M. A., Malone, K. E., Stanford, J. L., Emanuel, I., White, E., & Daline, J. R. (1996). *Perinatal Factors and Risk of Breast Cancer. Epidemiology*, 7(1), 34–37. doi:10.1097/00001648-199601000-00007

Sarkar, S., Horn, G., Moulton, K., Oza, A., Byler, S., Kokolus, S., & Longacre, M. (2013). Cancer Development, Progression, and Therapy: An Epigenetic Overview. *International Journal of Molecular Sciences*, 14(10), 21087–21113. doi:10.3390/ijms141021087

Scalbert, A.; Manach, C.; Morand, C.; Rémésy, C.; Jiménez, L. Dietary Polyphenols and the Prevention of Diseases. *Crit. Rev. Food. Sci. Nutr.* 2005, 45, 287–306.

Schaffler A, Scholmerich J, Buechler C. Mechanisms of disease: adipokines and breast cancer - endocrine and paracrine mechanisms that connect adiposity and breast cancer. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3:345 – 54.

Seitz, H. K., Pelucchi, C., Bagnardi, V., & La Vecchia, C. (2012). Epidemiology and pathophysiology of alcohol and breast cancer: Update 2012. *Alcohol and Alcoholism*, 47(3), 204–212. <https://doi.org/10.1093/alcalc/ags011>

Shaikh, A. A., Braakhuis, A. J., & Bishop, K. S. (2019). *The Mediterranean Diet and Breast Cancer: A Personalised Approach. Healthcare*, 7(3), 104. doi:10.3390/healthcare7030104

Sharma GN, Rahul D., Jyotsana S., Piush S. VARIOUS TYPES AND MANAGEMENT OF BREAST CANCER: AN OVERVIEW. *J Adv Pharm Technol Res.* 2010 Apr-Jun; 1(2): 109–126. PMID: 22247839

Shayoun, N.R.; Sankavaram, K. Historical origins of the Mediterranean Diet, Regional Dietary Profiles, and the Development of the Dietary Guidelines. In *Mediterranean Diet, Nutrition and Health*; Donato, R., Ornella, S., Eds.; Humana Press: Cham, Germany, 2016; pp. 43–56

Shephard RJ. Cytokine responses to physical activity, with particular reference to IL-6: sources, actions, and clinical implications. *Crit Rev Immunol* 2002;22:165 – 82.

Shiyanbola, O. O., Arao, R. F., Miglioretti, D. L., Sprague, B. L., Hampton, J. M., Stout, N. K., ... Trentham-Dietz, A. (2017). *Emerging Trends in Family History of Breast Cancer and Associated Risk. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 26(12), 1753–1760. doi:10.1158/1055-9965.epi-17-0531

Siegel, Rebecca L., Kimberly D. Miller, Hannah E. Fuchs, and Ahmedin Jemal. 2021. “Cancer Statistics, 2021.” *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 71(1):7–33.

Sieri S, Krogh V, Ferrari P, Berrino F, Pala V, Thiébaud AC, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, Jakobsen MU, et al: Dietary fat and breast cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr* 2008, 88:1304-1312. PMID: 18996867

Slimani N et al. Special issue on “Nutrient Intakes and Patterns in the EPIC cohorts from 10 European countries” (SNIPE). *Eur J Clin Nutr.* 2009 Nov;63:S1-S2

Smith-Warner, S. A., Spiegelman, D., Yaun, S. S., Van Den Brandt, P. A., Folsom, A. R., Goldbohm, R. A., Graham, S., Holmberg, L., Howe, G. R., Marshall, J. R., Miller, A. B.,

Potter, J. D., Speizer, F. E., Willett, W. C., Wolk, A., & Hunter, D. J. (1998). Alcohol and breast cancer in women: A pooled analysis of cohort studies. *Journal of the American Medical Association*, 279(7), 535–540. <https://doi.org/10.1001/jama.279.7.535>

Sri Krishna, S.; Majumdar, I.; Grishin, N.V. Structural classification of zinc fingers. *Nucleic Acids Res.* 2003, 31, 532–550.

Stephan P. Mucinous (Colloid) Carcinoma of the breast. About.com: Cancer. 2008. Aug 05, [20 Mar. 2010]. [http://breastcancer.about.com/od/types/p/mucinous\\_ca.htm](http://breastcancer.about.com/od/types/p/mucinous_ca.htm)

Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338.

Sun, Yi Sheng, Zhao Zhao, Zhang Nv Yang, Fang Xu, Hang Jing Lu, Zhi Yong Zhu, Wen Shi, Jianmin Jiang, Ping Ping Yao, and Han Ping Zhu. 2017. “Risk Factors and Preventions of Breast Cancer.” *International Journal of Biological Sciences* 13(11):1387–97.

Surmacz E. Obesity hormone leptin: a new target in breast cancer? *Breast Cancer Res* 2007;9:301

Susannah Brown. World Cancer Research Fund International. 2017. Can breastfeeding help prevent breast cancer?. Available at: <https://www.wcrf.org/can-breastfeeding-help-prevent-breast-cancer/>

Szlosarek P, Charles KA, Balkwill FR. Tumour necrosis factor- $\alpha$  as a tumour promoter. *Eur J Cancer* 2006;42:745 – 50

Tamimi RM, Spiegelman D, Smith-Warner SA, et al. Population Attributable Risk of Modifiable and Nonmodifiable Breast Cancer Risk Factors in Postmenopausal Breast Cancer. *Am J Epidemiol.* 2016;184(12):884-893.

Terry, M. B., Zhang, F. F., Kabat, G., Britton, J. A., Teitelbaum, S. L., Neugut, A. I., & Gammon, M. D. (2006). Lifetime alcohol intake and breast cancer risk. *Annals of Epidemiology*, 16(3), 230–240. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2005.06.048>

Toledo, Estefanía et al. “Mediterranean Diet And Invasive Breast Cancer Risk Among Women At High Cardiovascular Risk In The PREDIMED Trial.” *JAMA Internal Medicine* 175.11 (2015): 1752. Web.

Tumas N, Niclis C, Aballay LR, Osella AR and Diaz MP: Traditional dietary pattern of South America is linked to breast cancer: An ongoing case-control study in Argentina. *Eur J Nutr* 53(2): 557-566, 2014.

Tung N, Lin NU, Kidd J, et al. Frequency of Germline Mutations in 25 Cancer Susceptibility Genes in a Sequential Series of Patients With Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(13):1460-1468.

Turnbull C, Rahman N. Genetic predisposition to breast cancer: past, present, and future. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2008;9:321-345

Travis RC and Key TJ. Oestrogen exposure and breast cancer risk. *Breast cancer Res* 2003; 5: 293-47.

Trichopoulos D. Hypothesis: does breast cancer originate in utero? *Lancet* 1990; 335:939-40

UICC – Global Cancer Control. GLOBOCAN 2020: New Global Cancer Data. [17 December 2020]. Available at: <https://www.uicc.org/news/globocan-2020-new-global-cancer-data>

UICC – Global Cancer Control. GLOBOCAN 2020: New Global Cancer Data. Greece Fact Sheets. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/300-greece-factsheets.pdf>

UICC – Global Cancer Control. Breast Cancer: What is Breast Cancer. [27 September 2021]. Available at: <https://www.uicc.org/what-we-do/thematic-areas-work/breast-cancer>

Unar-Munguía, M., Torres-Mejía, G., Colchero, M. A., & González de Cosío, T. (2017). *Breastfeeding Mode and Risk of Breast Cancer: A Dose–Response Meta-Analysis*. *Journal of Human Lactation*, 33(2), 422–434. doi:10.1177/0890334416683676

University of California San Francisco – UCSF Health. Patient Education. Nutrition for Breast Cancer Prevention. Available at: <https://www.ucsfhealth.org/education/basic-facts-about-breast-health-nutrition-for-breast-cancer-prevention>

Van Den Brandt, P. A., Spiegelman, D., Yaun, S. S., Adami, H. O., Beeson, L., Folsom, A. R., Fraser, G., Goldbohm, R. A., Graham, S., Kushi, L., Marshall, J. R., Miller, A. B., Rohan, T., Smith-Warner, S. A., Speizer, F. E., Willett, W. C., Wolk, A., & Hunter, D. J. (2000). Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *American Journal of Epidemiology*, 152(6), 514–527. <https://doi.org/10.1093/aje/152.6.514>

Victora, C. G., Bahl, R., Barros, A. J. D., França, G. V. A., Horton, S., Krasevec, J., Murch, S., Sankar, M. J., Walker, N., Rollins, N. C., Allen, K., Dharmage, S., Lodge, C., Peres, K. G., Bhandari, N., Chowdhury, R., Sinha, B., Taneja, S., Giugliani, E., ... Richter, L. (2016). Breastfeeding in the 21st century: Epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *The Lancet*, 387(10017), 475–490. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01024-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01024-7)

Vona-Davis L, Rose DP. Adipokines as endocrine, paracrine, and autocrine factors in breast cancer risk and progression. *Endocr Relat Cancer* 2007;14:189 – 206

Vona-Davis L, Howard-McNatt M, Rose DP. Adiposity, type 2 diabetes and the metabolic syndrome in breast cancer. *Obes Rev* 2007;8:395 – 408.

Vrieling, Alina, Katharina Buck, Rudolf Kaaks, and Jenny Chang-Claude. 2010. “Adult Weight Gain in Relation to Breast Cancer Risk by Estrogen and Progesterone Receptor Status: A Meta-Analysis.” *Breast Cancer Research and Treatment* 123(3):641–49

Waki H, Tontonoz P. Endocrine functions of adipose tissue. *Annu Rev Pathol* 2007;2:31 – 56.

Wang, T.; Heianza, Y.; Sun, D.; Huang, T.; Ma, W.; Rimm, E.B.; Manson, J.E.; Hu, F.B.; Willett, W.C.; Qi, L. Improving adherence to healthy dietary patterns, genetic risk, and long term weight gain: Gene-diet interaction analysis in two prospective cohort studies. *BMJ* 2018, 360, 5644.

WCRF, W. C. R. F., & AICR, A. I. for C. R. (2018). *Lactation and the risk of cancer*. 1–33.

Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW, Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003;112:1796 – 808.

White, A. J., Nichols, H. B., Bradshaw, P. T., & Sandler, D. P. (2015). Overall and central adiposity and breast cancer risk in the sister study. *Cancer*, 121(20), 3700–3708. <https://doi.org/10.1002/cncr.29552>

WHO/UNICEF. Global Strategy for Infant and Young Children Feeding. 2003

World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project:Diet, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer. Summary of Strong Evidence. 2018; available from [wcrf.org/cupmatrix](http://wcrf.org/cupmatrix)

World Health Organization (WHO). *Global Health Estimates 2020: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2019*. WHO; 2020. Accessed December 11, 2020. Available at: [who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-leading-causes-of-death](http://who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-leading-causes-of-death)

World Health Organization (WHO). Cancer Prevention. Accessed 15/06/2017; available from <http://www.who.int/cancer/prevention/en/>

World Health Organization (WHO). Infant and Young Child Feeding: Model Chapter for Textbooks for Medical Students and Allied Health Professionals. Session 2, The physiological basis of breastfeeding. 2009. Accessed 30/09/2017; available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK148970/>

World Health Organization (WHO). Global Health Observatory data repository: Infant Nutrition – Data by World Bank Income Group. 2017. Accessed 28/09/2017; available from <http://apps.who.int/gho/data/view.main-euro.1720?lang=en>

World Health Organization (WHO). Global Health Observatory Data Repository: Infant Nutrition – Data by Country. 2017. Accessed 28/09/2017; available from <http://apps.who.int/gho/data/node.main.52?lang=en>

World Cancer Research Fund, & American Institute for Cancer Research. (2018). *Alcoholic Drinks and the risk of cancer*. <https://www.wcrf.org/sites/default/files/Alcoholic-Drinks.pdf>

Xiao, Y., Xia, J., Li, L., Ke, Y., Cheng, J., Xie, Y., Su, X. (2019). *Associations between dietary patterns and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies*. *Breast Cancer Research*, 21(1). doi:10.1186/s13058-019-1096-1

Xu, Z., Xu, H., & Lu, Y. (2020). Genetic liability to smoking and breast cancer risk. *Clinical Epidemiology*, 12, 1145–1148. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S270509>

Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med* 2001;7:941 – 6

Yan, W.; Imanishi, M.; Futaki, S.; Sugiura, Y.  $\alpha$ -helical linker of an artificial 6-zinc finger peptide contributes to selective DNA binding to a discontinuous recognition sequence. *Biochemistry* 2007, 46, 8517–8524.

Yang XR, Chang-Claude J, Goode EL, et al. Associations of breast cancer risk factors with tumor subtypes: a pooled analysis from the Breast Cancer Association Consortium studies. *J Natl Cancer Inst.* 2011; 103:250-263.

You T, Berman DM, Ryan AS, Nicklas BJ. Effects of hypocaloric diet and exercise training on inflammation and adipocyte lipolysis in obese postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89: 1739 – 46.

Zazpe, I., A. Sanchez-Tainta, et al. (2008). "A Large Randomized Individual and Group Intervention Conducted by Registered Dietitians Increased Adherence to Mediterranean-Type Diets: The PREDIMED Study." *Journal of the American Dietetic Association* 108(7): 1134-1144

Zhang S, Hunter DJ, Forman MR, Rosner BA, Speizer FE, Colditz GA, et al. Dietary carotenoids and vitamins A, C, and E and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91(6):547-556.

Zhou, Y., Chen, J., Li, Q., Huang, W., Lan, H., & Jiang, H. (2015). *Association Between Breastfeeding and Breast Cancer Risk: Evidence from a Meta-analysis. Breastfeeding Medicine, 10(3), 175–182.* doi:10.1089/bfm.2014.0141



