

Α.Τ.Ε.Ι. Διαιτολογίας Διατροφολογίας Κρήτης

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΜΕ ΘΕΜΑ:

Μελέτη Παρέμβασης:

**«Σύγκριση του ρυθμού απώλειας βάρους ασθενών με καρκίνο του
μαστού σε σχέση με φυσιολογικά άτομα ».**

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

κ. Γεώργιος Φραγκιαδάκης

ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΦΟΙΤΗΤΕΣ

Γιαννάκης Ιωάννης (Α.Μ 584)

Νάτσο Ρολίνα (Α.Μ. 621)

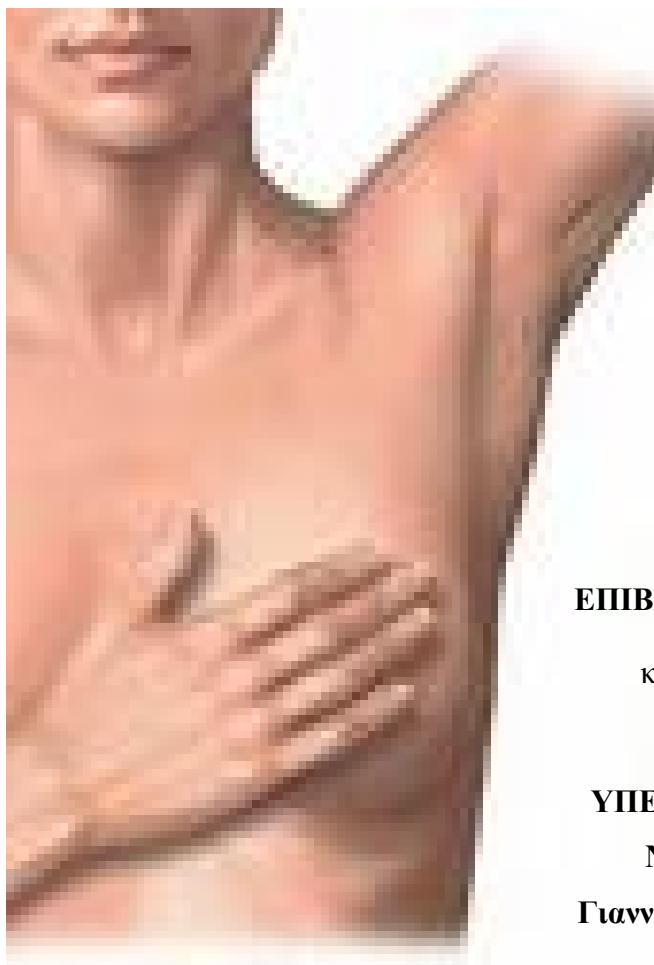
ΣΗΤΕΙΑ 2010

Α.Τ.Ε.Ι. Διαιτολογίας Διατροφολογίας Κρήτης

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΜΕ ΘΕΜΑ:

Μελέτη Παρέμβασης:

**«Σύγκριση του ρυθμού απώλειας βάρους ασθενών με καρκίνο του
μαστού σε σχέση με φυσιολογικά άτομα».**



ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

κ. Γεώργιος Φραγκιαδάκης

ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΦΟΙΤΗΤΕΣ

Νάτσο Ρολίνα (Α.Μ. 621)

Γιαννάκης Ιωάννης (Α.Μ 584)

ΣΗΤΕΙΑ 2010

ΠΡΟΛΟΓΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Σε μια εποχή που ο καρκίνος παρουσιάζει ανησυχητική αύξηση, είναι πολύ σημαντικό να αναγνωρίζονται οι παράγοντες εκείνοι που μπορούν είτε να προωθούν τη γένεσή του είτε να είναι αποτελεσματικοί στην πρόληψη και καταστολή του. Αναμφίβολα ο ρόλος της διατροφής είναι καθοριστικός. Είναι ήδη γνωστό και αποδεκτό ότι ορισμένες τροφές βοηθούν στην εκδήλωση του καρκίνου ενώ άλλες έχουν προστατευτική δράση εναντίον του καρκίνου. Σύμφωνα με διεθνή δεδομένα σχεδόν 1 στους 3 καρκίνους θα μπορούσε να προληφθεί δια μέσου μιας υγιεινούς διατροφής.

Ο μεγαλύτερος αριθμός των καρκίνων μπορεί να προληφθεί. Και σκεφτείτε ότι ο σημαντικότερος παράγοντας, για το βαρυσήμαντο αυτό γεγονός, δεν είναι μια εντυπωσιακή ή εκπληκτική ιατρική ανακάλυψη ούτε ένα νέο επαναστατικό φάρμακο. Ο καθοριστικός παράγοντας για μια τέτοια πολυπόθητη πρόοδο, όπως η πρόληψη του μεγαλύτερου αριθμού των καρκίνων, είναι οι δικές μας προσωπικές πράξεις και ο δικός μας τρόπος ζωής. Οι ειδικοί μας λένουν, ότι το 30% έως 40% των καρκίνων έχουν άμεση με τις διατροφικές μας συνήθειες, το βάρος μας (που τελικά έχουμε σχεδόν όλοι καταφέρει να γίνουμε υπέρβαροι) και την σωματική μας δραστηριότητα. Έχει υπολογιστεί ότι 60% έως 70% των καρκίνων μπορούν να προληφθούν εάν επιτέλους αποφασίσουμε να έχουμε μια υγιεινή διατροφή, να εξασκούμε συστηματικά, να έχουμε ένα κανονικό βάρος για το σώμα μας και να σταματήσουμε να καπνίζουμε (*National Cancer Institute*).

Στην προσπάθεια γυναικών με καρκίνο του μαστού να αποκτήσουν το ιδανικό σωματικό βάρος, σχεδιάσαμε μία μελέτη ασθενών-μαρτύρων (case-control study), που έλαβε μέρος στο Κέντρο Μαστού του μαιευτηρίου ΙΑΣΩ (B ΜΕΡΟΣ – ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ), ώστε να διαπιστώσουμε το ρυθμό απώλειας σωματικού βάρους των ασθενών σε σχέση με τα φυσιολογικά άτομα.

Για την ολοκλήρωση της μελέτης αυτής, ευχαριστίες ανήκουν στα μέλη του Κέντρου Διατροφικής Υποστήριξης του μαιευτηρίου ΙΑΣΩ, με προϊσταμένη την κα Σκουρολιάκου Μαρία και κλινική διαιτολόγο την κα Κωστάρα Χριστίνα, καθώς και την Msc, Phd Διαιτολόγο κα Σταθοπούλου Μαρία για την πολύτιμη συμβολή της.

Περισσότερους από όλους, **θερμές ευχαριστίες** ανήκουν σε όλες τις συμμετέχουσες για την ακούσια συμβολή τους στην διεξαγωγή της συγκεκριμένης μελέτης.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Εισαγωγή.....	7
Α ΜΕΡΟΣ	
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1.....	8
1.1 Το φαινόμενο του καρκίνου του μαστού σε παγκόσμιο επίπεδο.....	8
1.2 Ο καρκίνος του μαστού στην Ελλάδα.....	10
1.3 Προγνωστικοί ανθρωπομετρικοί παράγοντες του Καρκίνου του Μαστού	
1.3.1 Ανθρωπομετρικοί Παράγοντες.....	13
1.3.2 Ύψος.....	14
1.3.3 Βάρος-Σύσταση.....	15
1.3.4 Δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ).....	17
1.3.5 Λόγος της περιμέτρου μέσης προς ισχίο (WHR).....	17
1.3.6 Μέγεθος γέννησης.....	19
1.3.6.1 Βάρους γέννησης.....	19
1.3.6.2 Το μήκος γέννησης των νεογνών και το μήκος περιμέτρου του κρανίου τους.....	19
1.3.7 Καρκίνος του μαστού και Αφρικανές Γυναίκες της Αμερικής.....	20
1.3.8 Ηλικία.....	21
1.4 Παράγοντες που επηρεάζουν τον Καρκίνο του Μαστού.....	21
1.4.1 Θετικό ισοζύγιο και μειωμένη φυσική δραστηριότητα.....	21
1.4.2 Διαιτητικό λίπος.....	23
1.4.3 Αλκοόλ.....	26
1.4.4 Κληρονομικός καρκίνος.....	27
1.4.5 Κάπνισμα.....	27
1.4.6 Συναισθηματική πίεση.....	28
1.4.7 Ιονίζουσα ακτινοβολία.....	29
1.4.8 Γεωγραφικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες.....	29
1.5 Αναπαραγωγικοί παράγοντες.....	29
1.5.1 Κόηση και θηλασμός.....	30
1.5.2 Έμμηνος ρύση.....	31
1.5.3 Εξωγενής λήξη ορμονών	
1.5.4 Αντισυλληπτικά χάπια.....	
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2.....	
2.1 Ανατομία του Μαστού.....	
2.2 Καλοήθεις Παθήσεις του Μαστού.....	
2.2.1 Ινοκυστικές αλλοιώσεις του Μαστού.....	
2.2.2 Φλεγμονώδεις αλλοιώσεις του Μαστού.....	
2.2.3 Καλοήθεις νεοπλάσματα του Μαστού.....	
2.2.4 Γαλακοφορεκτασία.....	
2.3 Κακοήθεις όγκοι του Μαστού.....	
2.3.1 Κλινικά Στάδια του Καρκίνου του μαστού.....	
2.3.2 Εξέταση συμπτωματικών γυναικών (screening – Έγκαιρη Διάγνωση).....	
2.4 Θεραπεία του καρκίνου του Μαστού.....	
2.4.1 Χειρουργική Θεραπεία.....	
2.4.2 Ακτινική Θεραπεία.....	
2.4.3 Συστηματική Θεραπεία.....	
2.4.4 Ορμονοθεραπεία.....	
2.4.5 Χημειοθεραπεία.....	
2.5 Φάρμακα που εμπλέκονται στη χημειοθεραπεία του καρκίνου του μαστού.....	
2.5.1 Ταμοξифαινη.....	

2.5.2 Ραλοξифαινη.....
2.5.3 Σισπλατινη.....
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3.....
3.1 Καρκίνος του μαστού και σύσταση σώματος.....
3.1.1 Θνησιμότητα και ΒΙΑ.....
3.1.2 Σύσταση σώματος.....
3.2 Παχυσαρκία και καρκίνος του μαστού.....
3.3 Τρόπος ζωής.....
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4.....
4.1 Τροφές και πρόληψη του καρκίνου του μαστού.....
4.2 Φυτοοιστρογόνα.....
4.2.1 Φλαβονοειδη.....
4.2.2 Σόγια.....
4.2.3 Λιγνάνες.....
4.3 Βιταμίνες και ιχνοστοιχεία.....
4.3.1 Βιταμίνες Α,С,Е και Β.....
4.3.2 Βιταμίνη D και Ασβέστιο.....
4.3.3 Φυλλικό οξύ (Β9).....
4.3.4 Σελήνιο.....
4.4 Υδατάνθρακες και ίνες.....
4.5 Πράσινο τσάι.....
4.6 Διατροφή και καρκίνος του μαστού σε διαφορετικά στάδια.....
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5.....
5.1 Ο ρόλος των οιστρογόνων.....
5.2 Η δράση των οιστρογόνων.....
5.3 Υπερβολική ποσότητα Οιστρογόνων.....
5.3.1 Ισχυρά Οιστρογόνα.....
5.3.2 Χημικά Οιστρογόνα.....
5.3.3 Βλαβερά Οιστρογόνα.....
5.3.4 Ανακυκλωμένα Οιστρογόνα.....
5.3.5 Ελευθέρη οιστρογόνα.....
5.3.6 <<Αντι-οιστρογόνα>>.....
5.4 Παρατεταμένη Έκθεση σε Οιστρογόνα.....
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6.....
6.1 Μελετες με ομαδα Ελεγχου (case-control study).....
<u>Β ΜΕΡΟΣ - Πειραματικό</u>	
1. Βιβλιογραφική Ανασκόπηση.....
2. Σκοπός Μελέτης.....
3. Υλικά και Μέθοδοι.....
3.1 Δείγμα.....
3.2 Διατροφική Αξιολόγηση.....
3.2.1 Διατροφικό και Κοινωνικό Ιστορικό.....
3.2.2 Ιατρικό Ιστορικό και Ιστορικό Φαρμάκων.....
3.3 Ανθρωπομετρία και Σύσταση Σώματος.....
3.3.1 Δείκτης Μάζας Σώματος.....
3.3.2 Περιφέρεια Μέσης (Μεζούρα).....
3.3.3 Σύσταση Σώματος.....
3.4 Ενημερωτικά Έντυπα.....
3.5 Διατροφικό Πρόγραμμα για Απώλεια Βάρους.....
4. Σχεδιασμός Μελέτης.....

4.1 Χαρακτηριστικά Δείγματος.....

5. Αποτελέσματα.....

6. Συζήτηση.....

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ Β ΜΕΡΟΥΣ.....

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ Α ΜΕΡΟΥΣ.....

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ Β ΜΕΡΟΥΣ.....

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί το περισσότερο από το ένα τρίτο των περιπτώσεων καρκίνου στις γυναίκες. Η έγκαιρη ανίχνευση και οι βελτιωμένες θεραπείες έχουν οδηγήσει σε αυξημένο αριθμό γυναικών που έχουν ολοκληρώσει τις απαιτούμενες θεραπείες, αλλά που παραμένουν σε κίνδυνο για την επανεμφάνιση καρκίνου του μαστού ή τον πρόωρο θάνατο. Οι επιδημιολογικές μελέτες έχουν συνδέσει τη σύνθεση της διατροφής με την πρόγνωση, και πολλές γυναίκες προσπαθούν να τροποποιήσουν την διατροφή τους και να βελτιώσουν τη θρεπτική τους κατάσταση μετά από τη διάγνωση.

Η υπόθεση ότι οι διαιτητικοί παράγοντες μπορούν να μειώσουν τον κίνδυνο επανεμφάνισης καρκίνου και την αύξηση της επιβίωσης σε αυτόν τον πληθυσμό είναι αυτήν την περίοδο κάτω από μελέτη σε δύο μεγάλες τυχαίες κλινικές δοκιμές. Τις α) **Women's Intervention Nutrition Study – WINS** (*επέμβαση στη διατροφή των γυναικών*) και β) **Women's Healthy Eating and Living Study – WHEL**.

Η μελέτη WHEL εξετάζει την επίδραση διατροφής υψηλής σε λαχανικά, φρούτα και φυτικές ίνες και χαμηλή σε λίπος, στην υγιή επιβίωση γυναικών με πρόωρο στάδιο καρκίνου του μαστού. Οι υποτιθέμενοι μηχανισμοί περιλαμβάνουν την επίδραση της τροποποίησης διατροφής στις γεννητικές ορμόνες, τα ρετινοειδή (*παρόμοια δραστηριότητα με τα καροτενοειδή*), και άλλα προστατευτικά αποτελέσματα από την βιολογική δράση διαιτητικών συστατικών.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

1.1 Το φαινόμενο του καρκίνου του μαστού σε παγκόσμιο επίπεδο

Ο καρκίνος του μαστού σε παγκόσμιο επίπεδο φαίνεται να είναι μια από τις πιο συχνές κακοήθειες παθήσεις στο γυναικείο πληθυσμό. Παρατηρείται μια σημαντική αύξηση των κρουσμάτων κάθε χρόνο και είναι ο τρίτος σε συχνότητα καρκίνος και σε παγκόσμια κλίμακα το ποσοστό θανάτων από καρκίνο του μαστού είναι περίπου 60%.

Σε πρόσφατες αναλύσεις που έκανε η Αμερικανική Αντικαρκινική Εταιρεία υπολόγισε ότι ο καρκίνος του μαστού θα αποτελέσει το 29% όλων των νέων κακοηθών νεοπλασιών και το 16% των θανάτων από καρκίνο στις γυναίκες. Η ετήσια επίπτωση του καρκίνου του μαστού στις ΗΠΑ αυξάνεται με πολύ γρήγορο ρυθμό με την πάροδο της ηλικίας. Όσο αφορά τον καρκίνο του μαστού στους άνδρες είναι σπάνιος συγκριτικά με στις γυναίκες, αυτό συμβαίνει διότι η μαστική μάζα είναι μικρότερη σε αυτούς με αποτέλεσμα να γίνεται πιο εύκολα η διάγνωση του. Ο καρκίνος του μαστού είναι περίπου 100 φορές συχνότερος στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες και προσβάλλει περισσότερο γυναίκες ανώτερων οικονομικών τάξεων. Το 2000 εμφανίστηκαν περίπου 1.500.000 νεοδιαγνωσθείσες περιπτώσεις παγκοσμίως. Γενικά, ο καρκίνος του μαστού ευθύνεται για το ένα πέμπτο των περιπτώσεων καρκίνου στις γυναίκες.⁽¹⁾

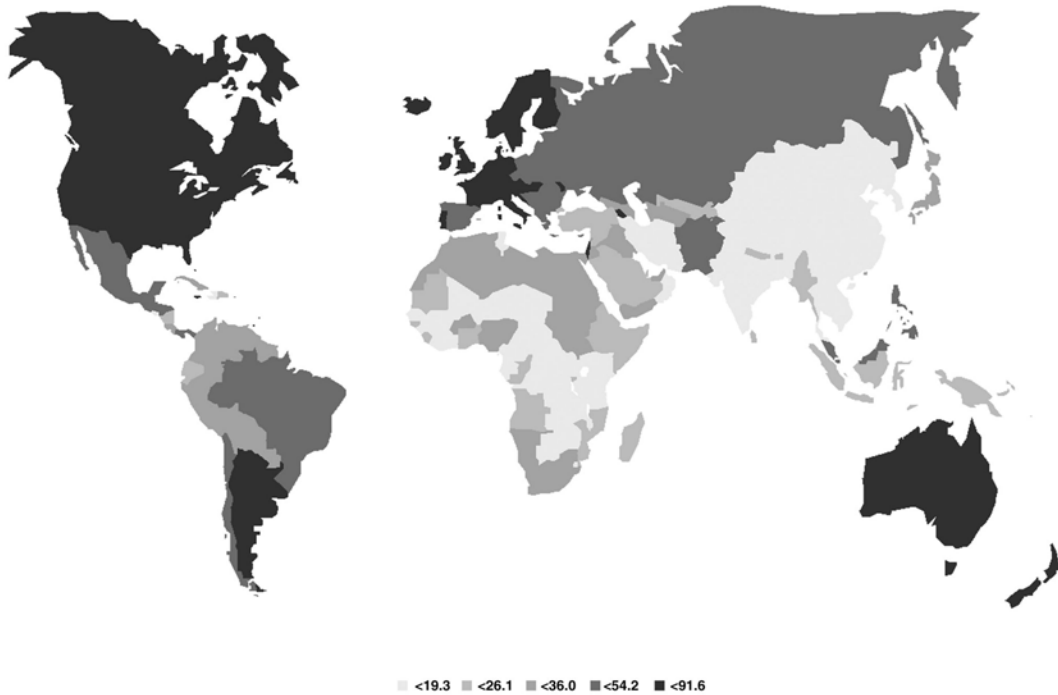
Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί πραγματική μάστιγα και για τις αναπτυγμένες χώρες της Δύσης. Κάθε χρόνο 500.000 Ευρωπαϊκές γυναίκες προσβάλλονται από τον καρκίνο του μαστού. Δηλαδή 1 στις 11 Ευρωπαϊκές θα αναπτύξουν καρκίνο του μαστού κατά τη διάρκεια της ζωής τους. Ο καρκίνος του μαστού ευθύνεται για τους περισσότερους θανάτους στην Ελλάδα μετά τον καρκίνο του πνεύμονα, γι' αυτό και η εξέταση του μαστού μετά την ηλικία των 40 χρόνων πρέπει να γίνει σκοπός των γυναικών που θέλουν να προλάβουν τη νόσο. Είναι πλέον αποδεδειγμένο πως, εάν ο όγκος εντοπιστεί στο πρώτο στάδιο και το μέγεθός του δεν ξεπερνά σε διάμετρο του ενός εκατοστού, τότε έχουν 90% πιθανότητες να ζήσουν περισσότερο από μία εικοσαετία. Σύμφωνα με τα επιδημιολογικά δεδομένα, μόλις για το 15% των περιπτώσεων καρκίνου του μαστού στην Ελλάδα επιτυγχάνεται διάγνωση στο πρώτο στάδιο, ενώ στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής το ποσοστό αυτό ξεπερνά το 50%. Πάντως, ο καρκίνος του μαστού θεωρείται ότι πλήττει λιγότερο τον ελληνικό γυναικείο πληθυσμό σε σχέση με τους αντίστοιχους πληθυσμούς της βόρειας και κεντρικής Ευρώπης. Ίδια χαμηλή συχνότητα συναντάται και στις άλλες μεσογειακές χώρες και οι ειδικοί την αποδίδουν στο οικολογικό περιβάλλον, τη διατροφή

και το μέτριο βιοτικό επίπεδο, καθώς ο καρκίνος του μαστού θεωρείται νόσος του πολιτισμού.

Περίπου το 99% από όλα τα κακοήθη νεοπλασμάτα του μαστού είναι καρκινώματα, και σχεδόν όλα τα καρκινώματα είναι αδenoκαρκινώματα. Ο καρκίνος του μαστού είναι ελαφρώς πιο κοινός στον αριστερό μαστό από ότι στον δεξί, ενώ η θέση του καρκινώματος είναι ανώτερο / εξωτερικό τεταρτημόριο - 50%, θηλή και γύρω περιοχή - 20%, ανώτερο / εσωτερικό τεταρτημόριο - 10%, κατώτερο / εξωτερικό τεταρτημόριο - 10% και κατώτερο / εσωτερικό τεταρτημόριο - 10%.(2,3)

Παρατηρώντας, τα ποσοστά της νόσου ανά περιοχή βλέπουμε πως υπάρχει τουλάχιστον κατά 10 φορές διακύμανση στα ποσοστά εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε όλο τον κόσμο. Συνεπώς, καταλαβαίνουμε πως υπάρχουν βαθύτερα αίτια για την εμφάνιση καρκίνου του μαστού. Τα ποσοστά αυτά είναι υψηλά κυρίως σε οικονομικά αναπτυγμένες χώρες (αν και ο έλεγχος μαστικής ανίχνευσης έχει επηρεάσει σημαντικά τη διάγνωση του καρκίνου του μαστού, την καταχώριση και την θνησιμότητα).

Έτσι οι μελέτες των μεταναστών που προβλέπουν ως πρώτο αδιάσειστο στοιχείο τους περιβαλλοντικούς (και όχι γενετικούς) παράγοντες ως υπεύθυνους για το μεγαλύτερο μέρος της παρατηρούμενης συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού: συγκρίσεις καρκίνου του μαστού (χαμηλού κινδύνου), από Ασιατικούς πληθυσμούς που μετανάστευσαν προς την (υψηλού κινδύνου) ΗΠΑ και τους απογόνους τους, αποκάλυψε σημαντικές αυξήσεις του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του μαστού μεταξύ διαδοχικών γενεών και αντίστοιχες αυξήσεις παρατηρούνται και σε πληθυσμούς από τις ευρωπαϊκές χώρες με σχετικά χαμηλό ποσοστό (Ιταλία και Πολωνία), μετά τη μετανάστευση στην Αυστραλία, ιδιαίτερα αν η μετανάστευση έλαβε χώρα στη παιδική ηλικία (**εικόνα 1**).⁽⁴⁾



Εικόνα 1. Τα υψηλότερα ποσοστά επίπτωσης συμβαίνουν στη βόρεια και Δυτική Ευρώπη, Βόρεια Αμερική, την Αυστραλία και τη Νέα Ζηλανδία, καθώς και στις νότιες χώρες της Νότιας Αμερικής, κυρίως Ουρουγουάη και την Αργεντινή. Σαφής γεωγραφικές διαφορές στον κίνδυνο είναι εμφανής στην Ευρώπη, με αυξημένα ποσοστά στη Βόρεια και Δυτική Ευρώπη, ενώ ποσοστά στις περισσότερες νότιες και ανατολικές χώρες της Ευρώπης είναι χαμηλά σε ενδιάμεσους .(4)

1.2 Ο καρκίνος του μαστού στην Ελλάδα

Στη χώρα μας, τα τελευταία χρόνια, έχει αυξηθεί πάρα πολύ η συχνότητα του καρκίνου του μαστού και τείνουμε να πλησιάσουμε τη συχνότητα που υπάρχει και στην υπόλοιπη Ευρώπη. Περίπου μία στις δέκα γυναίκες, κατά τη διάρκεια της ζωής της, θα αναπτύξει καρκίνο στο μαστό ή σε απόλυτους αριθμούς, έχουμε περίπου 4.500 νέες περιπτώσεις καρκίνου του μαστού στην Ελλάδα ετησίως. Ο καρκίνος του μαστού, εξακολουθεί να αποτελεί τη πρώτη αιτία θανάτου γυναικών στην ηλικία μεταξύ 45-55 ετών. Οι παράγοντες που σχετίζονται με την εμφάνιση του καρκίνου του μαστού δεν έχουν πλήρως διευκρινιστεί, αν και πολλοί απ' αυτούς φαίνεται να σχετίζονται με τα επίπεδα των οιστρογόνων που είναι οι βασικές γυναικείες ορμόνες. Σε μοριακό επίπεδο, η καρκινογένεση είναι αποτέλεσμα μεταλλάξεων σε ένα ή περισσότερα γονίδια. Μεταξύ άλλων, ο πιο σημαντικός είναι η χρονική διάρκεια κατά την οποία ο μαστός της γυναίκας υφίσταται την επίδραση των οιστρογόνων, με άλλα λόγια, όσο πιο νωρίς αρχίζει η έμμηνος ρήση στη ζωή μιας γυναίκας π.χ. στο 8-9 έτος της ηλικίας της ή όσο πιο αργά περάσει από

το στάδιο της κλιμακτηρίου/εμμηνόπαυσης (ή εμφανίσει σημάδια εμμηνόπαυσης), στα 55-60 αυξάνεται η πιθανότητα εμφάνισης της νόσου. Ένας άλλος, επίσης σημαντικός παράγοντας, είναι η ηλικία της γυναίκας. Όσο μεγαλώνει μία γυναίκα, τόσο αυξάνεται και η πιθανότητα να πάθει καρκίνο. Ενδεικτικά, μία γυναίκα 75-80 ετών, έχει σχεδόν τριπλάσια πιθανότητα από μία γυναίκα 55 ετών. Ένας επιπλέον παράγοντας, είναι οι κυήσεις σε μεγάλη ηλικία. Ξέρουμε ότι ενώ η πρώτη κύηση μίας γυναίκας σε ηλικία μικρότερη από τα 30 έτη της αποτελεί προστατευτικό παράγοντα, αντίθετα, η πρώτη κύηση σε ηλικία πάνω από τα 35 έτη, αποτελεί επιβαρυντικό παράγοντα. Σημαντικός επίσης παράγοντας είναι οι διατροφικές συνήθειες και η έλλειψη σωματικής άσκησης. Η παχυσαρκία αποτελεί γνωστό επιβαρυντικό παράγοντα για την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού. Όσον αφορά την κληρονομικότητα, θα πρέπει να διευκρινίσουμε ότι είναι άλλο αυτό που λέμε θετικό οικογενειακό ιστορικό, το να έχει δηλαδή μία γυναίκα συγγενή πρώτου βαθμού, παράδειγμα τη μητέρα της ή την αδελφή της, η οποία είχε καρκίνο του μαστού, κάτι που τριπλασιάζει περίπου το δικό της κίνδυνο για ανάπτυξη καρκίνου του μαστού και άλλο ο κληρονομικός καρκίνος του μαστού. Ο οικογενειακός παράγοντας φαίνεται να παίζει ένα σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση του καρκίνου. Δηλαδή στις γυναίκες που υπάρχει ένα ιστορικό καρκίνου, είτε στην μητέρα τους, είτε στην αδελφή της μητέρας τους, το ποσοστό να αναπτύξουν και οι ίδιες καρκίνο του μαστού είναι 8-10 φορές μεγαλύτερο από τον υπόλοιπο πληθυσμό. Επίσης εάν η μητέρα είχε εμφανίσει καρκίνο του μαστού προεμμηνόπαυσιακά, η κόρη κινδυνεύει να προσβληθεί 10 χρόνια νωρίτερα από τότε που προσβλήθηκε η μητέρα της.

Η πρώιμη ανίχνευση και διάγνωση του καρκίνου του μαστού επιτυγχάνεται κυρίως με την αυτοεξέταση των μαστών από την γυναίκα, την ψηλάφηση των μαστών από γιατρό ή άλλο επαγγελματία υγείας και τη μαστογραφία. Η ψηλάφηση του μαστού πρέπει να γίνεται από τη γυναίκα σε μηνιαία βάση, στην 10η μέρα του κύκλου με 1η την ημέρα έναρξης της περιόδου. Με την ψηλάφηση μπορεί να εντοπιστούν πολύ μικροί όγκοι. Όσο πιο συχνά και σε σταθερή βάση κάνει μία γυναίκα την ψηλάφηση των μαστών της τόσο αυξάνει την πιθανότητα ανακάλυψης όγκων σε πρώιμο στάδιο. Όμως σύμφωνα με νεότερα δεδομένα που αναφέρουν ότι με την αυτοεξέταση εντοπίζουμε τον καρκίνο που είναι πάνω από 2 εκ., ενώ με τη μαστογραφία περί το 1 εκ. και αρκετές φορές ανιχνεύονται ακόμη μικρότεροι καρκίνοι ή μη διηθητικοί καρκίνοι με τη μορφή μικρο - ασβεστώσεων, στους οποίους επιτυγχάνεται πλήρης ίαση.(5)

Η θνησιμότητα από τους καρκίνους που συνδέονται με τη διατροφή παρουσιάζει διαχρονικά στην Ελλάδα τάσεις συνεχούς αύξησης. Σε ό,τι αφορά τον

καρκίνο του μαστού, η αύξηση που παρατηρήθηκε κατά την περίοδο 1970-2006 ήταν 61,9%. Σε σύγκριση με τις άλλες ευρωπαϊκές χώρες, η θνησιμότητα από καρκίνο του μαστού στην Ελλάδα έχει φτάσει ήδη σε αντίστοιχα επίπεδα. *(Εθνικό Σχέδιο Δράσης για τη Διατροφή και τις Διατροφικές Διαταραχές 2008-2012 του υπουργείου Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης 2008)*

Επιδημιολογία του καρκίνου του μαστού: Περίληψη παραγόντων κινδύνου

Παράγοντας κινδύνου (μειζων προς ελάσσονα κίνδυνο)	Κατηγορία / αλλαγή	Ισχύς σχέσης
Φύλο	Γυναίκες προς άντρες	++++
Ηλικία	Μεγαλύτερη	++++
Ύψος	Μεγαλύτερο	++
Μετεμμηνοπαυσιακή παχυσαρκία	Μεγαλύτερη	++
Βάρος γέννησης	Μεγαλύτερο	+
Άτυπη υπερπλασία μαζικού αδένου	Ναι προς όχι	+++
Μαστογραφία υψηλού κινδύνου (μεγάλη μάζα μαζικού αδένου)	Υψηλής προς χαμηλής πυκνότητας κ.λπ.	+++
Ηλικία εμμηνάρχης	Μικρότερη	++
Ηλικία εμμηνόπαυσης	Μεγαλύτερη	++
Είδος εμμηνόπαυσης	Φυσιολογική προς προκλητή	++
Ηλικία 1 ης εγκυμοσύνης	Μεγαλύτερη	+++
Ηλικία άλλων κυήσεων	Μεγαλύτερη	+
Αριθμός παιδιών	Μικρότερος	++
Εγκυμοσύνη	Πολύ πρόσφατη προς παλαιότερη	+
Θηλασμός	Όχι προς ναι	+
Εθνικότητα	Καυκάσιες προς Ασιάτισσες	+++
Χρήση αντισυλληπτικών δισκίων	Μεγαλύτερη	+
Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης	Μεγαλύτερη	++
Κατανάλωση οινοπνεύματος	Μεγαλύτερη	+
Φυτικά τρόφιμα και ελαιόλαδο	Μειωμένη πρόσληψη	+

Παράγοντας κινδύνου (μειζων προς ελάσσονα κίνδυνο)	Κατηγορία / αλλαγή	Ισχύς σχέσης
Ιονίζουσα ακτινοβολία	Μεγαλύτερη έκθεση	+
Φυσική δραστηριότητα	Μικρότερη	+
Οικογενειακό ιστορικό	Ναι προς όχι	+++
Γονίδια	Ναι προς όχι	++++
Νεόπλασμα στον άλλο μαστό	Ναι προς όχι	+++

++++: Σχετικός κίνδυνος περί το 10 (και άνω)

+++ : Σχετικός κίνδυνος περί το 3

++ : Σχετικός κίνδυνος περί το 1,5

+ : Μικρή αύξηση του σχετικού κινδύνου

Πηγή: Με βάση στοιχεία που δίνονται σε δημοσιεύσεις (1)

1.3 Προγνωστικοί ανθρωπομετρικοί παράγοντες του Καρκίνου του Μαστού

1.3.1 Ανθρωπομετρικοί Παράγοντες

Όλο και περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες μας παρουσιάζουν στοιχεία που εμπλέκουν τους ανθρωπομετρικούς παράγοντες κινδύνου στην αιτιολογία του καρκίνου του μαστού. Για τις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού αυξάνεται με το αυξανόμενο ύψος, αλλά μειώνεται με το αυξανόμενο σωματικό βάρος και τον υψηλότερο δείκτη μάζας σώματος, ενώ δεν υπάρχει καμία συσχέτιση μόνο με το αυξανόμενο σωματικό βάρος. Για τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ένας αυξανόμενος κίνδυνος καρκίνου του μαστού βρίσκεται με τα αυξανόμενα επίπεδα όλων των ανθρωπομετρικών μεταβλητών συμπεριλαμβανομένου του ύψους, του βάρους, του δείκτη μάζας σώματος, της αναλογίας μέσης/περιφέρειας (WHR), της περιφέρειας μέσης και της αύξησης βάρους. Η απώλεια βάρους εμφανίζεται να μειώνει τον κίνδυνο, ιδιαίτερα όταν συμβαίνει αργότερα στη ζωή.

Αρκετοί υπέθεσαν ότι βιολογικοί μηχανισμοί (ορμονικοί και μεταβολικοί μηχανισμοί) που αντιπροσωπεύουν αυτές οι σχέσεις μεταξύ του μεγέθους του σώματος, του σχήματος και τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού υπάρχουν για να εξηγήσουν πώς οι ανθρωπομετρικοί παράγοντες επηρεάζουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Η παχυσαρκία μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα κυκλοφορίας των ενδογενών ορμονών, της

ινσουλίνης και του παράγοντα αύξησης της ινσουλίνης. Η γενετική προδιάθεση στην παχυσαρκία και η κατανομή λίπους στο σώμα εμπλέκεται επίσης. Με την παχυσαρκία, υπάρχουν αυξανόμενα επίπεδα λιπώδους ιστού που μπορεί να αποθηκεύσει τις τοξίνες και μπορεί να χρησιμεύσει ως μια συνεχής πηγή καρκινογόνων ουσιών.

Τα επαρκή στοιχεία υπάρχουν για να υποστηρίξουν την στρατηγική αποφυγής αύξησης του βάρους καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής ως μέσο μείωσης του μετεμμηνοπαυσιακού κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού.(6)

1.3.2 Ύψος

Όπως προαναφέραμε, το ύψος είναι ένας προγνωστικός δείκτης για καρκίνο του μαστού. Οι ψηλές γυναίκες φαίνεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού, ανεξάρτητα με την έμμηνο ρύση τους .

Ο κίνδυνος για καρκίνο του μαστού, όμως φαίνεται μεγαλύτερος στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, αν και δεν είναι σημαντική η σχέση αυτή, κατά τα τρία τεταρτημόρια πάνω του ύψους σε σχέση με το χαμηλότερο. Η αύξηση του κινδύνου καρκίνου του μαστού με την αύξηση του ύψους συμφωνία με το σχετικό κίνδυνο (RR) που αναφέρεται σε μια μετά-ανάλυση από επτά προοπτικές μελέτες (cohort studies) και από τρεις μελέτες ασθενών μαρτύρων (cases-control studies) σε πληθυσμό της Ασίας έδειξαν αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού σε προεμμηνοπαυσιακές ψηλότερες γυναίκες (περίπου ≥ 160 cm).

Για τις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, μελέτες αναφέρουν ετερογενή αποτελέσματα όσον αφορά το ύψος, με σχετικό κίνδυνο (RR) μεταξύ 0,80 και 2,00 για τις γυναίκες υψηλού ύψους σε σύγκριση με τις γυναίκες χαμηλότερου ύψους (περίπου ≤ 160 cm).

Ενώ, για τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, μελέτες αναφέρουν στοιχεία της θετικής σύνδεσης μεταξύ ύψους και του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού, με σχετικό κίνδυνο (RR) μεταξύ 1,3 και 1,9 για ψηλότερες γυναίκες σε σύγκριση με αυτές χαμηλότερου ύψους (περίπου ≤ 160 cm). (7)

Σε δύο άλλες αναδρομικές μελέτες, που πραγματοποιήθηκαν στις αρχές της δεκαετίας του 1980 στις Ηνωμένες Πολιτείες, κυρίως μεταξύ των λευκών γυναικών, παρατηρήθηκε αύξηση σχετικού κινδύνου (RR) 2- 2,1 και 1,7 για αύξηση 13 cm και 18 cm, αντίστοιχα.

Πιο πρόσφατα, το δείγμα των γυναικών που εξετάστηκε στις ΗΠΑ National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I) έδειξε ότι, οι γυναίκες που κινδυνεύουν από τον υποσιτισμό και τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού κατά 90% περισσότερο, είναι εκείνες στο υψηλότερο τεταρτημόριο του ύψους (μέσο ύψος, 169 cm) από ό,τι μεταξύ των γυναικών στο χαμηλότερο τεταρτημόριο (μέσο ύψος, 153 cm) (P, για τάση = 0,03).

Επίσης σε μια μελέτη που έγινε σε γυναίκες από την Ιαπωνία το ύψος της τάξης των 159 cm έδειξε έναν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο από το ύψος της τάξης των 149 cm μεταξύ των προεμμηνοπαυσιακών γυναικών.(8)

Σύμφωνα, με τα λεγόμενα μιας άλλης μελέτης που προσπάθησε να εξετάσει την υπόθεση ότι τα κορίτσια που ήταν σχετικά ψηλά κατά τη διάρκεια της περιόδου πριν την εφηβεία (ενδεικτική της άφθονης διατροφής και της καλής γενικά υγείας) έχουν αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Έτσι παρατηρώντας την ανάπτυξη των κοριτσιών τα αποτελέσματα της έρευνας αυτής έδειξαν πως δεν υπάρχει κάποια σχέση μεταξύ της εφηβικής σκελετικής ανάπτυξης και τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού στην ενήλικη ζωή. Ωστόσο, οι πληροφορίες είναι περιορισμένες για την συσχέτιση αυτή μετά την έμμηνο ρύση διότι η ένταξη στην έρευνα αυτή από μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ήταν ελάχιστη.(9)

1.3.3 Βάρος –Σύσταση

Ανασκοπικές και προοπτικές μελέτες έχουν δείξει πως η αύξηση του σωματικού βάρους των ενηλίκων, συνδέεται και με την αύξηση του κινδύνου για εμφάνιση καρκίνου του μαστού στις ηλικιωμένες, μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Για παράδειγμα, στην μελέτη NHANES I (10), ένα καθαρό κέρδος των 20 kg, μεταξύ της ηλικίας 18 ετών και άνω φαίνεται να συσχετίστηκε με αύξηση 40% του κινδύνου (RR=1,4 ,95% CI= 1,0 με 2,0) σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και κατά 40% μείωση του κινδύνου (RR = 0,6, 95% CI = 0,4 με 0,9) σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, σε σχέση με γυναίκες που δεν είχαν κάποια αλλαγή βάρους.

Σε μια μελέτη που διεξήχθη στην Αμερική και περιλάμβανε γυναίκες από την Ασία, έδειξε πως η αύξηση του σωματικού βάρους των ενηλίκων συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού για τις γυναίκες στην δεκαετία των 40 και 50. Ωστόσο, με περαιτέρω αναλύσεις που έγιναν, φαίνεται πως καθοριστικό παράγοντα είχε η παχυσαρκία πριν από την διάγνωση του καρκίνου. Για τις γυναίκες στα 50 τους, μια πρόσφατη αύξηση βάρους πάνω από 10 pounds δηλαδή 4,5 kg συσχετίζεται με

διπλασιασμό του κινδύνου ($RR=2,3$), σε σχέση με αυτές που δεν είχαν καμία αλλαγή του βάρους ($P=0,002$). Ενώ, η πρόσφατη απώλεια βάρους συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού σε όλες τις ηλικιακές ομάδες (RR περίπου $0,7$), σε σχέση με αυτές που δεν είχαν καμία αλλαγή του βάρους. Η σημασία της πρόσφατης αύξησης βάρους και της πρόσφατης παχυσαρκία σε αυτές τις γυναίκες δείχνει, ότι το υπερβολικό βάρος μπορεί να λειτουργήσει ως υποστηρικτής στο στάδιο της καρκινογένεσης του μαστού. (8)

Ο δείκτης μάζας σώματος ($\Delta M\Sigma$) και το βάρος κατά την διάρκεια της ενήλικης ζωής όπως θα δούμε παρακάτω έχει αντίστροφη σχέση με την επίπτωση του κινδύνου για καρκίνου του μαστού στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, αλλά ο ρόλος του σε νωρίτερα στάδια της ζωής τους είναι λιγότερο σαφής. Αναλύοντας, λοιπόν προοπτική μελέτη για την σχέση μεταξύ του αυξανόμενου λίπους σώματος κατά την παιδική ηλικία και την εφηβεία και η συχνότητα εμφάνισης του στήθους καρκίνου σε 109.267 προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες στη Μελέτη Υγείας των Νοσοκόμων που έγινε και υπενθύμιση του σωματικού πάχους στις ηλικίες 5, 10 και 20 ετών. Πάνω από 12 χρόνια παρακολούθησης, εντοπίστηκαν 1.318 περιπτώσεις με περιστατικό καρκίνου του μαστού. Το λίπος του σώματος σε κάθε ηλικία είχε αντίστροφη σχέση με την συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού στις προεμμηνοπαυσιακές. Την πολυμεταβλητή RRS ήταν $0,48$ ($95\%CI$ $0,35-0,55$) και $0,57$ ($95\% CI$ $,39-0,38$) για τις πιο υπέρβαρες σε σύγκριση με τις πιο άπαχες κατά την παιδική και εφηβική ηλικία, αντίστοιχα (P για τάση $<0,0001$). Η ένωση της λιπώδους μάζας στην παιδική ηλικία ήταν λίγο πιο εξασθενημένη μετά την προσαρμογή του $\Delta M\Sigma$, με πολυμεταβλητή RR του $0,52$ ($95\% CI$ $0,38-0,71$) για τις πιο υπέρβαρες σε σύγκριση με αυτές που είχαν φυσιολογικό βάρος (P για την τάση = $0,001$). Προσαρμογή των χαρακτηριστικών του κύκλου της εμμηνου είχαν μικρό αντίκτυπο για τη σύνδεση. Άρα, βλέπουμε πως το υψηλότερο λίπος σώματος κατά την παιδική ηλικία και εφηβεία σχετίζεται με μειωμένη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε προεμμηνοπαυσιακές, ανεξάρτητα από των $\Delta M\Sigma$ κατά την ενήλικη ζωή και τα χαρακτηριστικά του κύκλου της εμμηνου ρύσης. (11,12)

1.3.4 Δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ)

Η παχυσαρκία όπως είναι γνωστό έχει συσχετισθεί με την αυξημένη θνησιμότητα, όπως διάφορες ασθένειες που συνδέονται με την παχυσαρκία έτσι και ο καρκίνος είναι μια από αυτές. Σύμφωνα, με μια μελέτη που έγινε σε 1 εκατομμύριο γυναίκες στην Μεγάλη Βρετανία για την συσχέτιση του ΔΜΣ, την θνησιμότητα και τον καρκίνο, βρέθηκε πως οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που έχουν υψηλό ΔΜΣ έχουν αυξημένο κίνδυνο για καρκίνου του μαστού (σχετικός κίνδυνος 10 ανά μονάδα αύξησης του ΔΜΣ=2,89, 95% διάστημα εμπιστοσύνης).

Κατά την εξέταση των σχέσεων μεταξύ του κινδύνου καρκίνου του μαστού και του βάρους ή του ΔΜΣ, βρήκαμε αντίθεση στα αποτελέσματα σύμφωνα με την περίοδο της έμμηνου ρύσης. Μεταξύ των προεμμηνοπαυσιακών γυναικών, φαίνεται μια αρνητική σχέση μεταξύ βάρους, ΔΜΣ και καρκίνου του μαστού. Όπου έχουμε με την αύξηση του βάρους, ΔΜΣ έχουμε και μείωση του κινδύνου. Ενώ, στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, τα αποτελέσματά μας είναι αντίθετα με την αύξηση του βάρους έχουμε και αύξηση του κινδύνου, αυτό πιθανό να οφείλεται σε αυξημένες συγκεντρώσεις των κυκλοφορούντων ορμονών, αλλά η αντίθετη σχέση μεταξύ των προεμμηνοπαυσιακών γυναικών είναι λιγότερο καλά κατανοητή.(13) Με βάση τις πληροφορίες από μια μελέτη (case-control study) που έγινε στην Osaka της Ιαπωνίας ένας δείκτης μάζας σώματος >25 συσχετίστηκε σημαντικά με τον κίνδυνο μεταξύ των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών σε σύγκριση με τον κίνδυνο για ένα δείκτη μάζας σώματος <20. (14)

Στην παραπάνω μελέτη που είδαμε (9) όπου οι ερευνητές επιδίωξαν να εξετάσουν την υπόθεση ότι τα κορίτσια που ήταν σχετικά ψηλά κατά τη διάρκεια της προεφηβικής περιόδου διέτρεχαν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Τελικά, παρατήρησαν ότι η αναμενόμενη ένωση του ύψους στην ενήλικη ζωή με τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού, δεν ήταν ισχυρότερη σε σχέση με την αύξηση του ύψους νωρίτερα στη ζωή (ύψος στην ηλικία 9–11 έτη).

1.3.5 Λόγος της περιμέτρου μέσης προς ισχίο (WHR)

Το υπερβολικό βάρος όπως προαναφέραμε φαίνεται να σχετίζεται με τον καρκίνο του μαστού στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ενώ για τις προεμμηνοπαυσιακές έχουμε μια αντίστροφη σχέση. Φαίνεται, όμως πως το κοιλιακό λίπος το οποίο αξιολογείται από την περίμετρο της μέσης και της μέσης ως ποσοστό του ισχίου (WHR), συσχετίζεται για την καρκινογένεση του στήθους λόγω των μεταβολικών μηχανισμών της παχυσαρκίας. Κάνοντας μια ανασκόπηση βλέπουμε πως κάποιες μελέτες έχουν συσχετίσει

την περίμετρο μέσης προς ισχύο (WHR) με τον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού και στις προεμμηνόπαυσιακές γυναίκες, όμως αρκετές είναι και αυτές που φέρουν αντίθετα αποτελέσματα. Οι προεμμηνόπαυσιακές γυναίκες φαίνεται να παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο μόνο όταν είναι στην κατηγορία της παχυσαρκίας. Σύμφωνα με μια μελέτη, παρατηρήθηκε υψηλή αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού με σχετικό κίνδυνο (RR: 2,0-10,7) για τις γυναίκες με περίμετρο μέσης προς ισχύο (WHR) μεγαλύτερη από 0,87 σε σύγκριση με αυτούς που έχουν περίμετρο μέσης προς ισχύο (WHR) λιγότερο από 0,78. (15)

Ωστόσο, υπάρχουν και μελέτες που έχουν συσχετίσει την αυξημένη περίμετρο μέσης προς ισχύο (WHR) με τις μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες. Σύμφωνα με μια μελέτη, φαίνεται πως η περίμετρος μέσης προς ισχύο (WHR) δε συνδέεται με την αύξηση του κινδύνου για καρκίνο του μαστού και πως αυτό που έχει σημασία είναι το υπερβολικό βάρος και όχι τα σημεία στα οποία είναι υποθηκευμένο το λίπος. (7)

Σύμφωνα με μια μελέτη, οι γυναίκες στο ανώτατο πεμπτημόριο της περιμέτρου μέσης προς ισχύο (WHR) είχαν κίνδυνο 1,5 φορά μεγαλύτερο από αυτόν των γυναικών στο κατώτατο πεμπτημόριο (P για την τάση =0,005), καθώς και η σχέση αυτή ήταν ιδιαίτερα έντονη μεταξύ των γυναικών με οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού. Το κοιλιακό πρότυπο εναπόθεσης λίπους, το οποίο πιστεύεται ότι καθορίζεται γενετικά, έχει συνδεθεί με σακχαρώδη διαβήτη, υπέρταση και καρδιαγγειακή νόσο. Η κοιλιακή παχυσαρκία έχει συνδεθεί με περίσσεια ανδρογόνων καθώς και άλλα ορμονικά και μεταβολικά μοτίβα που υποδεικνύει ίσως και μια αιτία. Ο μηχανισμός που μπορεί να ευθύνεται για τη σχέση των ενηλίκων με την παχυσαρκία, την αύξηση του σωματικού βάρους, την εναπόθεση λίπους στην κοιλιά και τον καρκίνο του μαστού στις ηλικιωμένες μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες αποτελεί μια σχέση που φαίνεται να συνδέεται σε πολλές επιδημιολογικές μελέτες που έχουν προταθεί, αλλά δεν έχει αποδειχθεί.

Η παραγωγή οιστρογόνων στο λιπώδη ιστό από ανδρογόνα που κυκλοφορούν είναι αυξημένη σε υπέρβαρες γυναίκες, έτσι μπορούν να προωθήσουν την ανάπτυξη του όγκου, και αυτό γίνεται όλο και πιο ισχυρό με την ωθητική παραγωγή οιστρογόνων που μειώνεται με την ηλικία. Αυτό συνδέεται και με ιδιαίτερα υψηλά επίπεδα οιστρογόνων κοντά στο λιπώδη ιστό του μαστού. Επιπλέον, η μειωμένη σεξουαλική ορμόνη - δεσμευτική με τα επίπεδα σφαιρίνης σε συνδυασμό με τα αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων, έχουν συσχετισθεί με το υπερβολικό βάρος και έτσι αυξάνει τη βιοδιαθεσιμότητα των οιστρογόνων. Εναλλακτικά, τα αυξημένα επίπεδα της ινσουλίνης και αυξητικών παραγόντων που σχετίζονται με την παχυσαρκία μπορούν να προωθήσουν

την ανάπτυξη του όγκου, είτε άμεσα είτε μέσω της διαφοροποίησης της δραστηριότητας των στεροειδών. (8)

1.3.6 Μέγεθος γέννησης

1.3.6.1 Βάρος γέννησης

Σε πολλές μελέτες το βάρος γέννησης συσχετίστηκε θετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Οι μελέτες αυτές πήραν τα δεδομένα τους βασιζόμενες σε αρχεία γεννήσεων, την γονική υπενθύμιση για το βάρος των ενηλίκων καθώς και από την αναφορά των ιδίων. Το βάρος γέννησης ήταν χωρισμένο σε κατηγορίες ανά 0,5kg όπως βλέπουμε παρακάτω. (<2,500, 2.500-2,999, 3.000-3,499, 3.500-3,999 και >4,000 kg.)

Μια αύξηση του βάρους κατά 0,5 kg κατά τη γέννηση συσχετίστηκε στατιστικά με σημαντική αύξηση του κινδύνου για καρκίνο του μαστού σε μελέτες που βασίζονται σε μητρώα γεννήσεων ιδιαίτερα στην κατηγορία των 3.000-3.499 kg., μια οριακή σημαντική αύξηση του κινδύνου βασιζόταν σε γονική υπενθύμιση όταν οι γυναίκες ήταν παιδιά, ενώ δεν έδειξε ισχυρή συσχέτιση η αναφορά από τις ίδιες τις ενήλικες.

Σε αντίθεση με κάποιες άλλες μελέτες, δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία ότι η επίδραση του μεγέθους γέννησης ήταν ισχυρότερη σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες για εμφάνιση καρκίνου του μαστού. Η σχέση μεταξύ του μεγέθους γέννησης και του κινδύνου για καρκίνου του μαστού, παρατηρήθηκε σταθερά σε γυναίκες που γεννήθηκαν σε μια περίοδο πολλών δεκαετιών, και σε διαφορετικές γεωγραφικές περιοχές. Όμως θα πρέπει να γίνουν περισσότερες έρευνες ώστε να καταλήξουμε σε ένα συμπέρασμα.

1.3.6.2 Το μήκος γέννησης των νεογνών και το μήκος περιμέτρου του κρανίου τους

Στο επίκεντρο είναι το μήκος γέννησης και η περίμετρος του κρανίου του νεογνού. Σε μια έρευνα που έγινε και οι πληροφορίες βασίζονταν από τρία είδη πηγών αρχεία γεννήσεων, τη γονική υπενθύμιση όταν οι γυναίκες ήταν ηλικίας 6-7 ετών, αλλά και σε δεδομένα από την αυτο-αναφορά ή της μητρικής υπενθύμισης όταν οι γυναίκες ήταν ενήλικες φαίνεται πως ο κίνδυνος καρκίνου του μαστού αυξάνεται με το αυξανόμενο μήκος γέννησης. Γυναίκες με μήκος γέννησης 51 εκατοστά κατά τη γέννηση είχαν υψηλότερο κίνδυνο για καρκίνο του μαστού σε σχέση με αυτές με μήκος γέννησης < 51 εκατοστών.

Το μήκος της περιμέτρου του κρανίου των νεογνών από τα αρχεία γεννήσεων σχετίστηκαν επίσης θετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Οι γυναίκες

με περίμετρο κεφαλής 35 εκατοστών είχαν 11% αύξηση του κινδύνου ενώ εκείνες με περίμετρο κεφαλής 33 εκατοστά είχαν 10% μείωση .

Ταυτόχρονη προσαρμογή για το μέγεθος αυτών των τριών παραγόντων (το βάρος, το μήκος και η περίμετρος κεφαλής κατά τη γέννηση) έδειξε ότι το μήκος ήταν ο ισχυρότερος ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης του κινδύνου όσο αφορά την έμμηνο ρύση και την ηλικία. Η ισχυρή θετική συσχέτιση του μεγέθους γέννησης με τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού βρίσκονται μόνο σε στοιχεία από τα αρχαία γεννήσεων και σε μικρότερο βαθμό, σε δεδομένα από τη γονική υπενθύμιση όταν οι γυναίκες ήταν ηλικίας 6-7 ετών, αλλά και σε δεδομένα από την αυτο-αναφορά ή της μητρικής υπενθύμισης όταν οι γυναίκες ήταν ενήλικες. Τα αποτελέσματα αυτά δεν παρέχουν άμεσες αποδείξεις σχετικά με πιθανούς μηχανισμούς που διέπουν το μέγεθος γέννησης και την σύνδεση του καρκίνου του μαστού.(16)

1.3.7 Καρκίνος του μαστού και Αφρικανές Γυναίκες της Αμερικής

Σύμφωνα με έρευνα οι λευκές γυναίκες είναι πιο πιθανό να παρουσιάσουν καρκίνο του μαστού σε σχέση με τις Αφρο-αμερικάνες, ωστόσο, οι τελευταίες είναι πιο πιθανό να καταλήξουν από την ασθένεια. Αυτό οφείλεται στην καθυστερημένη διάγνωση και συνεπώς στο εξελιγμένο στάδιο που βρίσκεται ο καρκίνος. Επίσης, υπάρχει και η υπόθεση ότι οι Αφρο-αμερικάνες ίσως να προσβάλλονται από πιο επιθετικής μορφής καρκίνους, αυτό όμως χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση.

Έτσι, τα ποσοστά επιβίωσης του καρκίνου του μαστού είναι χαμηλότερα τις Αφρο-αμερικάνες γυναίκες από ότι στις λευκές. Η παχυσαρκία, η υψηλή σε λιπαρά διατροφή και η έλλειψη τακτικής σωματικής δραστηριότητας αυξάνει τον κίνδυνο για την επανεμφάνιση του καρκίνου του μαστού και πρόωρο θάνατο. Το 82% των Αφρο-αμερικανικών γυναικών είναι υπέρβαρες ή παχύσαρκες (σε σύγκριση με το 58% των λευκών γυναικών), εν μέρει λόγω των ανθυγιεινών διατροφικών συνηθειών και της χαμηλής φυσικής δραστηριότητας. Αρκετοί παράγοντες μπορεί να ευθύνονται για τις εθνικές διαφορές στα ποσοστά επιβίωσης από τον καρκίνο του μαστού, συμπεριλαμβάνοντας το μεταγενέστερο στάδιο παρουσίασης της νόσου, την έλλειψη ασφάλισης, και άλλα εμπόδια υγειονομικής περίθαλψης.

Η παχυσαρκία, η υψηλή σε λιπαρά διατροφή και τα χαμηλά επίπεδα σωματικής δραστηριότητας συνδέονται με μικρότερη επιβίωση και αυξημένο κίνδυνο επανάληψης τόσο σε προεμμηνοπαυσιακές όσο και σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Επιπλέον, μελέτες δείχνουν ότι οι Αφρο-αμερικάνες γυναίκες κερδίζουν περισσότερο βάρος σε

σύγκριση με τις λευκές μετά τη διάγνωση του καρκίνου του μαστού. Σύμφωνα με έρευνες οι Αφρο-αμερικάνες γυναίκες δύσκολα συμμετέχουν σε προγράμματα απώλειας βάρους καθώς αποτελούν εμπόδιο οι οικογενειακές και κοινωνικές υποχρεώσεις, η έλλειψη κοινωνικής υποστήριξης, οι οικονομικοί περιορισμοί, και η περιορισμένη δυνατότητα σωματικής άσκησης και υγιεινής διατροφής. Ο καρκίνος του μαστού είναι η δεύτερη συχνότερη αιτία θανάτου από καρκίνο μεταξύ των Αφρο-αμερικάνων γυναικών. Το ποσοστό θνησιμότητας είναι 68% υψηλότερο για τις Αφρο-αμερικάνες γυναίκες από ότι για τις λευκές γυναίκες. (17)

1.3.8 Ηλικία

Η συχνότητα του καρκίνου του μαστού φαίνεται να αυξάνεται με την πάροδο της ηλικίας. Έτσι, γυναίκες ηλικίας μικρότερης των 40 ετών, σε ποσοστό λιγότερο από 7% θα αναπτύξει καρκίνο του μαστού, μεταξύ 40-50 ετών 18%, μεταξύ 50-65 ετών 32% και σε ηλικία άνω των 65 ετών σε ποσοστό 43%. Ενώ γυναίκες άνω των 80 ετών το ποσοστό ελαχιστοποιείται. Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί τη συχνότερη αιτία θανάτου σε γυναίκες ηλικίας 35-54 ετών.

1.4 Παράγοντες που επηρεάζουν τον Καρκίνο του Μαστού

1.4.1 Θετικό ισοζύγιο και μειωμένη φυσική δραστηριότητα

Αξιολογώντας την υπόθεση ότι ένα μοτίβο όπως ο τρόπος ζωής των οικονομικά αναπτυγμένων χωρών, αναφέροντας το θετικό ενεργειακό ισοζύγιο δηλαδή, λιγότερο άσκηση / αθλητική δραστηριότητα, υψηλό δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ), ή υψηλή πρόσληψη ενέργειας θα σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Δεδομένου του σημαντικού επιπέδου αύξησης βάρους στις βιομηχανικές χώρες κατά τις τελευταίες δύο δεκαετίες, υπάρχει μεγάλο ενδιαφέρον για την κατανόηση της επίδρασης του ενεργειακού ισοζυγίου για τον κίνδυνο του καρκίνου με σκοπό την ανάπτυξη προληπτικών στρατηγικών τρόπων που μπορεί να ελαχιστοποιήσει τον κίνδυνο. Σαφή, αντικαρκινική επίδραση βλέπουμε στο θερμιδικό περιορισμό στα ζώα, αλλά μόνο θερμιδικό περιορισμό δεν θεωρείται γενικά ότι είναι εφικτή στρατηγική για την πρόληψη του καρκίνου στον άνθρωπο.(18)

Η ενεργειακή ισορροπία ορίζεται ως η διαφορά μεταξύ της πρόσληψης και των δαπανών, επομένως, μπορεί να επιτευχθεί από τις αλλαγές στην πρόσληψη, στις δαπάνες, ή

και στα δύο. Ο θερμιδικός περιορισμός σε συστηματική διαθεσιμότητα της ενέργειας, περιορίζει την κατανάλωση ενέργειας σε χαμηλά επίπεδα. Ένας, οξύς περιορισμός της διαθέσιμης ενέργειας στις γυναίκες, από διαιτητικό περιορισμό, η ενεργειακή δαπάνη με σωματική δραστηριότητα ή συνδυασμός και των δύο, έχει αποδειχθεί πως μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης του καρκίνου του μαστού. Υποστηρίζοντας πως αυτό συνδέεται με τους μηχανισμούς όπως η μείωση της ινσουλίνης, δηλαδή μικρότερη βιοδιαθεσιμότητα ινσουλίνη και αυξητικού παράγοντα αλλά χρειάζεται περαιτέρω ανάλυση.

Σύμφωνα με μια μελέτη ασθενών μαρτύρων (case-control study) που έγινε στην Σαγκάη για το θερμιδικό ισοζύγιο και τον καρκίνο του μαστού με 1.459 περιπτώσεις καρκίνου του μαστού και 1.556 περιπτώσεις ελέγχου της ίδιας ηλικίας. Έδειξε πως η έλλειψη σωματικής άσκησης / αθλητικής δραστηριότητας, η χαμηλή επαγγελματική δραστηριότητα, καθώς και ο υψηλός ΔΜΣ σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού [ποσοστά πιθανοτήτων (OR) κυμάνθηκαν 1,49 με 1,86]. Σε γενικές γραμμές, οι γυναίκες με χαμηλότερη άσκηση / αθλητικό επίπεδο δραστηριότητας και υψηλότερο ΔΜΣ ή εκείνων με υψηλότερη πρόσληψη ενέργειας, βρίσκονταν σε αυξημένο κίνδυνο συγκριτικά με γυναίκες που ανέφεραν περισσότερη άσκηση / αθλητικές δραστηριότητες, είχαν χαμηλότερο ΔΜΣ ή ανέφεραν λιγότερη κατανάλωση ενέργειας. Υπήρξε μια σημαντική πολλαπλασιαστική αλληλεπίδραση ($P = 0,02$) μεταξύ της άσκησης των ενηλίκων / αθλητικής δραστηριότητας και ΔΜΣ, με ανενεργές γυναίκες και στο ανώτερο τεταρτημόριο για το ΔΜΣ είναι αυξημένος με σχετικό κίνδυνο ($RR=2,16$) σε διάστημα εμπιστοσύνης 95%, 1,25-3,74) σε σύγκριση με τις άπαχες και εργαζόμενες. Η ένωση αυτή ήταν ισχυρότερη σε μετεμμηνοπαυσιακές από ό,τι σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, και η μη άσκηση σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με υψηλότερο ΔΜΣ ήταν σε σημαντικά αυξημένο κίνδυνο. Όπως επίσης γυναίκες που ανέφεραν ότι δεν ασκούνται με $\Delta\text{ΜΣ} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ήταν 2 φορές περισσότερο εκτεθειμένες στο κίνδυνο για εμφάνιση καρκίνου του μαστού σε σύγκριση με τις γυναίκες που ανέφεραν $> 2,92 \text{ MET/h/d/y}$ της άσκησης και με $\Delta\text{ΜΣ} = 21 \text{ kg/m}^2$. Με τον περιορισμό των θερμίδων κατά 10% έως 40% της πρόσληψης, έχουμε αναστολή των όγκων του μαστικού αδένα σε ζωικά μοντέλα με τη μείωση του πολλαπλασιασμού των κυττάρων, την αύξηση της απόπτωσης, και πιθανώς μέσω αντι-αγγειογόνων διεργασιών.

Με τα παραπάνω συμπεραίνουμε, ότι η προώθηση των προτύπων συμπεριφοράς που βελτιστοποιούν το ισοζύγιο ενέργειας (τον έλεγχο του βάρους και την αύξηση της σωματικής δραστηριότητας) μπορεί να είναι μια βιώσιμη επιλογή για την πρόληψη του καρκίνου του μαστού.(19)

Ο Frisch και οι συνεργάτες του ανακοίνωσαν το 1985 ότι η συστηματική άσκηση κατά την διάρκεια της εφηβείας σχετίζεται θετικά με την μείωση του κινδύνου για καρκίνο του μαστού αργότερα στην ενήλικη ζωή, καθυστερώντας πιθανώς την ηλικία της πρώτης εμμηνου ρύσεως και μειώνοντας την συχνότητα της ωορρηξίας.(20)

Το αποτέλεσμα του περιορισμού της ενέργειας σχετικά με τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού έχει εξεταστεί σε επιδημιολογικές μελέτες με ανάμεικτα αποτελέσματα Michels et al. Παρατηρώντας Σουηδέζες με πολύ μειωμένη ενεργειακή πρόσληψη πριν την ηλικία των 40 ετών ανέφεραν ότι είχαν σχεδόν το ήμισυ του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε σύγκριση με άλλες γυναίκες, ίδιας ηλικίας. Μελέτες εξετάζουν την επίδραση του πολέμου που σχετίζεται με την πείνα και τον καρκίνο του μαστού, έδωσαν αντικρουόμενα αποτελέσματα συγκριτικά με κάποιες άλλες μελέτες που υποδηλώνουν μειωμένο κίνδυνο.(21) Ενώ μια άλλη μελέτη υποδηλώνει αύξηση του κινδύνου (22), για τις γυναίκες που εκτίθενται σε βραχύβιες συνθήκες λιμού.

1.4.2 Διαιτητικού λίπους

Αν και μελετήθηκε εκτενώς η σύνδεση μεταξύ διατροφικού λίπους και καρκίνου του μαστού εξακολουθεί να είναι αμφιλεγόμενη. Μελέτες σε ζωικά μοντέλα, καθώς και ορισμένες μελέτες ασθενών μαρτύρων (case-control studies) δείχνουν ότι η υψηλή πρόσληψη συνολικού λίπους αυξάνει τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού, αλλά τα αποτελέσματα από προοπτικές μελέτες (cohort studies) είναι ασυνεπής. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση από 45 περιπτώσεις (case-control studies και cohort studies) ανέφερε μια θετική ένωση για ολικό λίπος και κορεσμένο λίπος (SFA), λαμβάνοντας υπόψη ότι η συγκεντρωτική μετα-ανάλυση των 8 περιπτώσεων (cohort studies) μόνο έδωσαν κάποιες ενδείξεις για μια πιθανή ένωση για τα (SFA).

Στοιχεία μιας έρευνας δείχνουν μια αδύναμη θετική συσχέτιση μεταξύ κορεσμένων λιπαρών και κινδύνου καρκίνου του μαστού. Αυτή ένωση ήταν πιο έντονη για τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ποτέ θεραπεία με αυξητική ορμόνη.(23)

Επίσης, αναφέρθηκαν θετικά αποτελέσματα από μια μελέτη που έγινε σε 188.736 γαλλίδες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, όπου οι 3501 ήταν περιπτώσεις καρκίνου του μαστού. Στατιστικά σημαντική ήταν για την αύξηση του κινδύνου η μέτρια μεγέθους κατανάλωση του ολικού λίπος, καθώς και για όλους τους τύπους του λίπους SFA, MUFA (Μονοακόρεστα λιπαρά οξέα) και PUFA (Πολυακόρεστα λιπαρά οξέα).

Η κατάσταση για τα PUFA είναι πολύπλοκη, καθώς υπάρχουν δύο ομάδες με διαφορετικές δομές: n-3 PUFA και n-6 PUFA. Φαίνεται πως έχουμε αντίθετες συνέπειες, για τα n-3 βλέπουμε έναν προστατευτικό ρόλο ενώ τα n-6 έναν βλαβερό ρόλο. Σε μια εξέταση που έγινε βρέθηκε να υπάρχει προστατευτικό αποτέλεσμα της μακράς αλυσίδας n-3 PUFA σε ασιατικές γυναίκες και δεν βρέθηκε κάποια συσχέτιση σε γυναίκες της Γαλλίας με πολύ χαμηλότερη πρόσληψη.

Ωστόσο, οι γυναίκες στο υψηλότερο πεμπτημόριο κατανάλωσης (MUFA και PUFA) είχαν στατιστικώς σημαντική μείωση κατά 50% του κινδύνου του καρκίνου του μαστού μετά την ηλικία των 50 ετών σε σύγκριση με τις γυναίκες στο χαμηλότερο πεμπτημόριο.

Υψηλή πρόσληψη trans-λιπαρών οξέων έχει επίσης παρατηρηθεί, για αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Υψηλά επίπεδα ορού των trans-λιπαρών οξέων, παλμιτελαϊκού και ελαιικού οξέος, συσχετίστηκαν θετικά με κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού στην γαλλική μελέτη. Επιπροσθέτως, μια Αμερικανική μελέτη ασθενών μαρτύρων (case-control study) ανέφερε αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού για τις γυναίκες που μαγείρευαν με υδρογονωμένα λίπη.

Τα μονοακόρεστα λιπαρά οξέα φέρουν μια αρνητική συσχέτιση με τον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού. Σε κάποιες έρευνες ασθενών μαρτύρων (case-control studies) που έγιναν σε πληθυσμό της Ελλάδας και Ισπανίας όπου η κατανάλωση του ελαιολάδου είναι υψηλή, παρατήρησαν μείωση του κινδύνου για καρκίνο (γενικός), κάτι που πιθανός οφείλεται στην υψηλή περιεκτικότητα αντιοξειδωτικών και μονοακόρεστων λιπαρών οξέων

Υπάρχουν διάφορες πιθανές αιτίες για το ασυμβίβαστο αποτέλεσμα των πολυάριθμων επιδημιολογικών μελετών του διατροφικού λίπους και του κινδύνου για καρκίνο του μαστού. Για παράδειγμα, θα μπορούσε να οφείλεται σε μεθοδολογικές δυσκολίες στην κατάταξη της πρόσληψης του λίπους. Άλλη πιθανή εξήγηση μπορεί να είναι οι διαφορές στην ηλικία των γυναικών όταν αξιολογήθηκε η διαιτητική τους πρόσληψη. (24)

Πιστεύεται ότι η κατανάλωση ψαριών πλούσια σε ω-3 λιπαρά οξέα μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο εμφάνισης του καρκίνου του μαστού, επιδημιολογικές ενδείξεις όμως είναι ασαφείς. Μια μελέτη εξέτασε τη σχέση μεταξύ της κατανάλωσης ψαριών και τα ψάρια πλούσια σε ω-3 λιπαρών οξέων με τον κίνδυνο του καρκίνου του μαστού όπου συμμετείχαν γυναίκες από την Κορέα με 358 περιπτώσεις με καρκίνο του μαστού και 360 περιπτώσεις που δεν είχαν κανένα ιστορικό κακοήθους νεοπλασματος από το Εθνικό

Κέντρο Καρκίνου Νοσοκομείο κατά το χρονικό διάστημα Ιούλιο 2007-Απρίλιο 2008 και μετά από ερωτηματολόγια συχνότητας που δόθηκαν για να καθοριστούν οι διατροφικές εκτιμήσεις και ιδιαίτερα για την κατανάλωση ψαριών (λιπαρό και άπαχο ψάρι) και ω-3 λιπαρά οξέα που περιέχονται σε ψάρια [εικοσιπεντανοϊκό οξύ (EPA), και δεκαεξαενοϊκό οξύ (DHA)]. Βρέθηκε, λοιπόν, πως η υψηλή πρόσληψη λιπαρών ψαριών συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο για καρκίνο του μαστού, τόσο σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες όσο και σε μετεμμηνοπαυσιακές για την υψηλότερη έναντι της χαμηλότερης πρόσληψης τεταρτημόριων. Ομοίως, οι μειώσεις του κινδύνου καρκίνου του μαστού μετά την εμμηνόπαυση παρατηρείται μεταξύ των ατόμων που καταναλώνουν περισσότερα από 0,101 g EPA και 0,213 g DHA από ψάρια ανά ημέρα σε σύγκριση με την ομάδα αναφοράς που η πρόσληψη τους ήταν λιγότερο από 0,014 g EPA και 0,037 g DHA ανά ημέρα. Μεταξύ των προεμμηνοπαυσιακών γυναικών, υπήρξε σημαντική μείωση του κινδύνου καρκίνου του μαστού για τα υψηλότερα τεταρτημόρια πρόσληψη ω-3 λιπαρών οξέων, σε σύγκριση με την ομάδα αναφοράς που κατανάλωσε το χαμηλότερο τεταρτημόριο πρόσληψης.

Έτσι, λοιπόν σύμφωνα με τα παραπάνω αποτελέσματα φαίνεται πως η υψηλή κατανάλωση λιπαρών ψαριών σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο για καρκίνο του μαστού, καθώς και ότι η πρόσληψη ω-3 λιπαρών οξέων από τα ψάρια είναι αντιστρόφως σχετική ιδιαίτερα στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού.(25)

Σε πρόσφατα δημοσιευμένα αποτελέσματα της Women's Health Initiative όπου συμμετείχαν συνολικά 48.835 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ηλικίας 50 έως 79 ετών οι οποίες στην αρχή δεν είχαν παρουσιάσει κάποιο κακοήγη όγκο και η έρευνα αυτή είχε διάρκεια από το 1993 μέχρι το 2005. Η επιλογή για τις γυναίκες της ομάδας παρέμβασης έγινε τυχαία (40 % {n=19541} ή την ομάδα σύγκρισης (60% {n=29294}). Η παρέμβαση σχεδιάστηκε για την προώθηση της διαιτητικής αλλαγής με τους στόχους μείωσης της πρόσληψης του συνολικού λίπους ως 20% της ενέργειας και η αύξηση της κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών σε τουλάχιστον 5 μερίδες καθημερινά και σπόροι για τουλάχιστον 6 μερίδες ημερησίως. Ενώ οι γυναίκες στην ομάδα ελέγχου δεν κλίθηκαν να αλλάξουν τις διαιτητικές τους συνήθειες.

Η διαιτητική πρόσληψη λίπους ήταν σημαντικά χαμηλότερη στην ομάδα διαιτητικής παρέμβασης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Η μεταβολή από την αρχική τιμή για το ποσοστό της ενέργειας από λιπαρά κυμαίνεται από 10,7% κατά το 1ο έτος σε 8,1% κατά το 6ο έτος. Η κατανάλωση λαχανικών και φρούτων ήταν υψηλότερη στην ομάδα παρέμβασης κατά τουλάχιστον 1 μερίδα την ημέρα και παροδική διαφορά διαπιστώθηκε και για την

κατανάλωση δημητριακών. Ο αριθμός των γυναικών που ανέπτυξαν διηθητικό καρκίνο του μαστού (σε ετήσια βάση δείκτη συχνότητας) σε σύγκριση με 8,1-μέσος χρόνος παρακολούθησης περίοδο ήταν 655 (0,42%) στην ομάδα παρέμβασης και 1072 (0,45%) στην ομάδα σύγκρισης (σχετικός κίνδυνος, 0,91, 95% διάστημα εμπιστοσύνης, 0,83-1,01 για την σύγκριση μεταξύ 2 ομάδων). Σύμφωνα, με τα παραπάνω βλέπουμε πως για τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες δεν έχουμε στατιστικά ισχυρή συσχέτιση με την μείωση του ολικού λίπους. Σε δευτερεύουσες αναλύσεις προκύπτει ότι έχουμε μεγαλύτερη μείωση του κινδύνου μεταξύ των γυναικών που έχουν υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά διατροφή πριν από την έναρξη τις παρέμβαση.(26)

1.4.3 Αλκοόλ

Πολλές επιδημιολογικές μελέτες συσχετίζουν την κατανάλωση του αλκοόλ και το καρκίνο του μαστού. Μια πιθανή εξήγηση για τον συσχετισμό μεταξύ αλκοόλ και καρκίνου του μαστού είναι ότι η κατανάλωση αλκοόλ αυξάνει στην κυκλοφορία τα επίπεδα των οιστρογόνων και ανδρογόνων, τα οποία με τη σειρά τους προωθούν την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού.

Η λήψη αλκοόλης μπορεί, επίσης να σχετίζεται με άλλους σημαντικούς βιοχημικούς δείκτες, όπως η λεπτίνη, η ινσουλίνη και όπως η αυξητικοί παράγοντες, οι οποίοι έχουν πολλαπλασιαστικές επιπτώσεις ανεξάρτητα από τους μηχανισμούς των στεροειδών ορμονών.

Μια μελέτη εξέτασε τη σχέση μεταξύ της πρόσληψης αλκοόλ, των ορμονών του ορού και των επιπέδων του πεπτιδίου σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με καρκίνου του μαστού όπου λάμβαναν θεραπεία αποκατάστασης οιστρογόνων. Υπέθεσε, λοιπόν, ότι το οινόπνευμα θα έχει άμεση σύνδεση με τις ορμόνες του ορού και των πεπτιδίων σε αυτές τις γυναίκες όπως και σε γυναίκες που δεν έχουν καρκίνο του μαστού. Βρέθηκε μια σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ της πρόληψης αλκοόλ και της αύξησης του επιπέδου των ορμονών στον ορό. Οι γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία αποκατάστασης οιστρογόνων έχουν αναφερθεί ότι έχουν πολύ μεγαλύτερη σχετική αύξηση της οιστραδιόλης με αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ σε σύγκριση με εκείνες που δεν λαμβάνουν οιστρογόνα. Έδειξε επίσης, πως οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με καρκίνο μαστού μπορεί να ωφεληθούν από την μειωμένη κατανάλωσης αλκοόλ.(24)

1.4.4 Κληρονομικός καρκίνος και η κληρονομικότητα

Στον κληρονομικό καρκίνο του μαστού, έχουμε εντοπίσει τα γονίδια, τα οποία ευθύνονται για την εμφάνισή του (BRCA1 και BRCA2). Η ύπαρξη μίας μετάλλαξης σε ένα τέτοιο γονίδιο, αυξάνει κατά πολύ την πιθανότητα εμφάνισης της νόσου, η οποία μπορεί να αγγίξει περίπου το 80% κατά τη διάρκεια της ζωής μίας γυναίκας, ενώ συγχρόνως συνοδεύεται από υψηλή πιθανότητα, περίπου 60%, εμφάνισης καρκίνου των ωοθηκών. Εκείνο, όμως, που θα πρέπει να τονισθεί είναι ότι ο κληρονομικός, με αυτή την έννοια ή γονιδιακός καρκίνος, αποτελεί μικρό ποσοστό των καρκίνων. Σε 100 γυναίκες με καρκίνο του μαστού, ο κληρονομικός καρκίνος θα ευθύνεται για την προσβολή 5-6 γυναικών. Αυτό είναι σημαντικό, γιατί το να κάνει μία γυναίκα τα γενετικά τεστ και να αποδειχθούν αρνητικά, δεν πρέπει να εφησυχαστεί. Απλά, έχει αποκλείσει αυτό το ποσοστό του 5-6%. Άρα, θα πρέπει να εξακολουθεί να πραγματοποιεί τους ελέγχους της κανονικά.(5)

Το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού σε συγγενή πρώτου βαθμού αποτελεί ένα τεκμηριωμένο παράγοντα κινδύνου. Ένας σχετικός κίνδυνος της τάξης του 2,0–3,0 έχει βρεθεί όταν γυναίκες των οποίων η μητέρα ή η αδελφή είχε καρκίνο του μαστού συγκρίνονται με εκείνες των οποίων οι συγγενείς πρώτου βαθμού δεν έπασχαν από την ίδια νόσο. Μεταξύ γυναικών των οποίων η μητέρα ή η αδελφή είχε καρκίνο του μαστού, ο οποίος εμφανίστηκε σε σχετικά νεαρή ηλικία, ο σχετικός κίνδυνος είναι σημαντικά υψηλότερος. Υπολογίζεται ότι 5–10% όλων των καρκίνων μαστού μπορεί να αποδοθεί σε μεταλλάξεις υψηλής διαπερατότητας. Αυτό το ποσοστό μεταβάλλεται με την ηλικία, με περίπου 1/3 των περιπτώσεων καρκίνου του μαστού σε γυναίκες ηλικίας <30 ετών να αποδίδονται σε κληρονομικούς παράγοντες. (1)

1.4.5 Κάπνισμα

Το κάπνισμα και ο κίνδυνος για καρκίνο του μαστού είναι ένας άλλος παράγοντας που έχει μελετηθεί επανειλημμένα, αλλά ακόμα παραμένει αμφισβητούμενος. Βάση μιας έρευνας που έγινε το 1982, (27) ανέφεραν μείωση στα επίπεδα των οιστρογόνων σε καπνίστριες κατά την διάρκεια της ωορρηξίας και προτείνοντας την ριζοσπαστική υπόθεση ότι το κάπνισμα μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού. Ο Baron(28) υπέδειξε ότι το κάπνισμα έχει αντιοιστρογονική επίδραση, μεταβάλλοντας την επικινδυνότητα για πολλές παθολογικές καταστάσεις που σχετίζονται με τα οιστρογόνα όπως η οστεοπόρωση και ο καρκίνος του ενδομητρίου. Ο ακριβής μηχανισμός για αυτή την προφανή αντιοιστρογονική δράση δεν είναι σαφής. Επιπλέον, το 1986, οι Hiatt and Fireman(29) πρότειναν την αντίθετη υπόθεση ότι ο καπνός μπορεί να

έχει άμεση καρκινογόνο επίδραση στον μαστό, η οποία μπορεί να ξεπεράσει την όποια πιθανή αντιοιστρογονική επίδραση. Ένας μεγάλος αριθμός παρόμοιων μελετών έχει δημοσιευθεί. Έχουν γίνει, επίσης, δύο μελέτες που αφορούν τον αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του μαστού σε γυναίκες που δεν καπνίζουν αλλά ζουν με καπνιστές, συγκρινόμενες με μη καπνίστριες που ζουν μαζί με μη καπνιστές (30,31). Οι Palmer and Rosenberg (32) καταλήγουν ότι είναι απίθανο το κάπνισμα να έχει θετική επίδραση στον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού, καθώς πολύ λίγα είναι τα δεδομένα που υποστηρίζουν την υπόθεση αυτή. Λίγα είναι επίσης και τα στοιχεία για να προταθεί ότι το κάπνισμα αυξάνει τελικά τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου, αν και αυξάνει βεβαίως τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα για άλλες ασθένειες.

Ενώ, σε μια άλλη μελέτη ο κίνδυνος καρκίνου του μαστού είναι θετικά συνδεδεμένος με την αύξηση του καπνίσματος κατά τη διάρκεια της περιόδου μεταξύ της εμμηναρχής και του πρώτου τοκετού, γεγονός που υποδηλώνει την ευαισθησία του γυναικείου μαστού σε καρκινογόνες ουσίες του καπνού αυξάνεται κατά την εφηβεία και την πρόωμη ενήλικη ζωή.(33)

1.4.6 Συναισθηματική πίεση

Έχει παρατηρηθεί πως από την παρατεταμένη και έντονη ψυχολογική πίεση προσβάλλονται κυρίως τα άτομα υψηλής κοινωνικοοικονομικής τάξης και αστικών περιοχών. Η συσχέτιση της ψυχολογικής πίεσης (stress) και της εμφάνισης καρκίνου του μαστού είναι αμφισβητούμενη. Μόνο μια μελέτη έχει ερευνήσει την επίδραση σημαντικών παραγόντων στρες και την επιβίωση μετά από διάγνωση καρκίνου του μαστού (34). Οι ερευνητές δεν διαπίστωσαν σημαντική αύξηση του κινδύνου για καρκίνο του μαστού ή υποτροπή, στις γυναίκες εκείνες που είχαν αναφέρει σοβαρά γεγονότα συναισθηματικής πίεσης στην ζωή τους. Άλλοι, έχουν αναφέρει ότι η ψυχοθεραπεία μπορεί να αυξήσει την επιβίωση σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού (35). Παρόλα αυτά, καμία μελέτη δεν έχει να επιδείξει καμία συσχέτιση ανάμεσα σε έναν στρεσογόνο τρόπο ζωής και τον αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του μαστού.

1.4.7 Ιονίζουσα ακτινοβολία

Η ιονίζουσα ακτινοβολία αυξάνει τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού, αλλά η αύξηση είναι μικρή. Η καρκινογενετική δράση της ιονίζουσας ακτινοβολίας φαίνεται να είναι ισχυρότερη κατά τη διάρκεια της εφηβείας, παρατήρηση που είναι συμβατή με τη θεωρία μιας περιόδου μεγαλύτερης ευπάθειας στις νεαρές ηλικίες. (1)

1.4.8 Γεωγραφικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες

Φαίνεται ότι υπάρχει μια διαφορά στη συχνότητα του καρκίνου του μαστού στις διάφορες χώρες όπως έχουμε προαναφέρει. Η συχνότητα του είναι υψηλή στη Βόρεια Αμερική και Βόρεια Ευρώπη, μέτρια στη Νότια Ευρώπη και Λατινική Αμερική και χαμηλή στην Ιαπωνία και Αφρική. Αλλαγές που έχουν παρατηρηθεί στη συχνότητα του καρκίνου ανάμεσα σε λαούς που μεταναστεύουν δείχνουν ότι το περιβάλλον παίζει ενδεχομένως ένα μεγάλο ρόλο στην ανάπτυξη του. Για παράδειγμα, Γιαπωνέζες πρώτης, δεύτερης και τρίτης γενιάς που ζουν στις Η.Π.Α. εμφανίζουν ένα συνεχώς αυξανόμενο κίνδυνο για καρκίνο του μαστού, που πλησιάζει αυτόν των Αμερικάνων γυναικών.

1.5 Αναπαραγωγικοί παράγοντες

Η σημασία των παραγόντων της αναπαραγωγής στην αιτιολογία του καρκίνου του μαστού άρχισε να διαφαίνεται ήδη από το 18ο αιώνα, όταν παρατηρήθηκε για πρώτη φορά ότι ο καρκίνος του μαστού ήταν περισσότερο συχνός στις μοναχές σε σχέση με τις άλλες γυναίκες. Τον 20ο αιώνα, η εκτεταμένη χρήση των αντισυλληπτικών δισκίων, που άρχισε τη δεκαετία του 1960, σε συνδυασμό με τη μετέπειτα αυξανόμενη χρήση της ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, διαμόρφωσαν καταστάσεις, που ως ένα βαθμό διατηρούν τα χαρακτηριστικά «επιδημιολογικού πειράματος» και αξιοποιήθηκαν κατάλληλα στην αξιολόγηση της αιτιολογικής συσχέτισης μεταξύ αναπαραγωγικών, ορμονικών παραγόντων και κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Κατά τη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών του 20ου αιώνα η σχέση μεταξύ των αναπαραγωγικών παραγόντων και του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του μαστού έχει μελετηθεί ευρύτατα.

Ορισμένοι από τους τεκμηριωμένους αναπαραγωγικούς παράγοντες κινδύνου, όπως η ηλικία εμμηναρχής ή η ηλικία εμμηνόπαυσης, δεν είναι τροποποιήσιμα και δεν προσφέρονται για παρεμβάσεις σε επίπεδο δημόσιας υγείας. Ορισμένοι άλλοι που αφορούν στην αναπαραγωγική συμπεριφορά, όπως η ηλικία πρώτης τελειόμηνης κύησης ή ο αριθμός παιδιών που θα αποκτήσει η γυναίκα, προσδιορίζονται κυρίως από κοινωνικούς και οικονομικούς παράγοντες. Έτσι, στις αναπτυγμένες χώρες, για λόγους που έχουν να κάνουν με την παρατεταμένη διάρκεια της εκπαίδευσης και την αναζήτηση της επαγγελματικής καταξίωσης, εκατομμύρια γυναικών αναβάλλουν την τεκνοποίηση και εξαιτίας αυτού του γεγονότος καταλήγουν στην απόκτηση μικρότερου αριθμού παιδιών.

Αυτές οι επιλογές εκτιμάται ότι θα οδηγήσουν σε κάποια αύξηση των δεικτών επίπτωσης του καρκίνου του μαστού. (1)

1.5.1 Κύηση και Θηλασμός

Μια κύηση αυξάνει βραχυπρόθεσμα τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού, αλλά τον μειώνει σημαντικά μακροχρόνια, πιθανόν εξαιτίας του γεγονότος ότι τα κύτταρα του μαστού γίνονται λιγότερο ευάλωτα στη διαδικασία καρκινογένεσης μετά από την «τελική ιστολογική διαφοροποίηση» που προκαλείται μετά από μία ή περισσότερες τελειόμηνες κυήσεις. Όσο μικρότερη είναι η ηλικία πρώτης τελειόμηνης κύησης, τόσο πιο παρατεταμένη και έντονη είναι η παρεχόμενη μακροχρόνια προστασία. Ο μεγάλος αριθμός των τοκετών φαίνεται να δρα προστατευτικά στην εμφάνιση του καρκίνου του μαστού. Αντίθετα, άτεκνες γυναίκες εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο. Μετά από την ηλικία των 35 ετών περίπου μια πρώτη εγκυμοσύνη αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού, επειδή η βραχυπρόθεσμη αύξηση του κινδύνου στις ηλικίες αυτές υπερκαλύπτει τη μετέπειτα μείωσή του. Οι τυχόν επόμενες τελειόμηνες κυήσεις έχουν ανάλογες, αλλά ποσοτικά μικρότερες συνέπειες, ενώ οι αποβολές ή οι εκτρώσεις δεν φαίνεται να έχουν οποιαδήποτε επίδραση. Σύμφωνα με έρευνα που εκπονήθηκε από το Yale School of Medicine, οι μητέρες που θηλάζουν για δύο ή περισσότερα έτη έχουν 50% λιγότερες πιθανότητες να παρουσιάσουν καρκίνο του μαστού από τις γυναίκες που θηλάζουν λιγότερο από 12 μήνες. Η έρευνα διήρκεσε από το 1997 έως το 1999 και πραγματοποιήθηκε στην επαρχία Σαντόνγκ της Κίνας, όπου η παράδοση του παρατεταμένου θηλασμού είναι μέρος της τοπικής κουλτούρας. Σκοπός της έρευνας ήταν να διερευνηθεί η σχέση του καρκίνου με το θηλασμό. Κατά τη διάρκεια της μελέτης συλλέχθηκαν στοιχεία για τον έμμηνο κύκλο, το γυναικολογικό τους ιστορικό και το χρονικό διάστημα που θήλασαν. Οι επιστήμονες αποφάνθηκαν ότι ο παρατεταμένος θηλασμός ήταν εξίσου ευεργετικός τόσο για τις προεμμηνοπαυσικές γυναίκες που θήλαζαν όσο και για τις μετεμμηνοπαυσικές που είχαν θηλάσει στο παρελθόν. Η ηλικία κατά την οποία άρχισε να θηλάζει μια γυναίκα ήταν άνευ σημασίας.

1.5.2 Έμμηνος Ρύση

Έχει παρατηρηθεί ότι όσο πιο νωρίς εμφανίζεται η έμμηνος ρύση σε μια γυναίκα τόσο αυξάνεται ο κίνδυνος να αναπτύξει καρκίνο του μαστού. Έτσι, γυναίκες που η έναρξη της εμμήνου ρύσεως ήταν πριν την ηλικία των 12 χρόνων έχουν διπλάσιο κίνδυνο συγκριτικά με τις γυναίκες που η πρώτη έμμηνος ρύση τους ήταν σε μεγαλύτερη ηλικία. Στις γυναίκες με παράταση της διάρκειας του κύκλου, δηλαδή μέχρι τα 55 τους χρόνια και μετά, ο κίνδυνος αυξάνεται κατά 2-5 φορές σε σχέση με τις γυναίκες που έχουν πρόωμη εμμηνόπαυση (πριν τα 50 τους χρόνια).

1.5.3 Εξωγενής λήψη ορμονών

Παρά το γεγονός ότι τα οιστρογόνα είναι κλινικά διαθέσιμα για πάνω από 6 δεκαετίες, οι γυναίκες έχουν μπερδευτεί από διαφορετικές απόψεις όσο αφορά τους κινδύνους και τα οφέλη της ορμονικής θεραπείας κατά την εμμηνόπαυση (ΗΤ), την θεραπεία με τα οιστρογόνα (ΕΤ), και την θεραπεία με οιστρογόνο-προγεστερόνη (ΕΡΤ). Η κύρια ένδειξη για χρήση ΗΤ σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες εξακολουθεί να είναι η ανακούφιση των συμπτωμάτων της εμμηνόπαυσης και για την πρόληψη της οστεοπόρωσης. Σε άλλους τομείς της έρευνας, ιδίως στο καρδιαγγειακό και το κεντρικό νευρικό σύστημα, η πρόσφατη βιβλιογραφία αναφέρει αντιφατικά αποτελέσματα. Η θεραπεία για διάστημα έως και 5 ετών δεν προσθέτει σημαντικά στη διάρκεια ζωής κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού, αλλά μειώνει σημαντικά την οστική απώλεια και τον κίνδυνο των οστεοπορωτικών καταγμάτων. Μερικές γυναίκες είναι δυνατό να δεχθούν πρόωρο κίνδυνο θρομβώσεων, αλλά ανάλογα με την περίπτωση δίνεται και η ΗΤ μετά την κλινική αξιολόγηση, τα οφέλη που θα υπερβαίνουν. Η κλινική έρευνα συνεχίζεται σε γενετικούς παράγοντες που επηρεάζουν την απάντηση στη θεραπεία ΕΤ / ΗΤ, διαφορετικά σκευάσματα οιστρογόνων, των διαφόρων τρόπων παράδοσης και χαμηλότερης επιλογής δόση. Οι ασθενείς και οι κλινικοί ιατροί πρέπει να λαμβάνουν αποφάσεις σχετικά με τη μεταχείριση βάσει των αναγκών και τον κίνδυνο που διατρέχουν τα άτομα.(36)

Η ορμονοθεραπεία ενδέχεται να επηρεάσει την ακρίβεια της μαστογραφίας. Σύμφωνα με μελέτη (εξέτασαν 5.212 μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες 40 έως 96 ετών) που δημοσιεύθηκε στο Journal of the American Medical Association (2001), ο καρκίνος του μαστού είναι πιο δύσκολο να διαγνωστεί σε γυναίκες που ακολουθούν θεραπεία ορμονικής αποκατάστασης, καθώς ορισμένες φορές οι ορμόνες συμβάλλουν στην πύκνωση του μαστικού ιστού, γεγονός που δυσχεραίνει την ακριβή απεικόνιση πιθανών όγκων. Πάντως,

εφόσον διακοπεί η ορμονοθεραπεία, ο μαστός επανέρχεται στη φυσιολογική ιστολογική του κατάσταση.

Ενώ, μια μελέτη που συσχέτισε την θεραπεία αυξητικής ορμόνης με μια μικρή αύξηση στο PMD (ποσοστό πυκνότητας της μαστογραφίας) αλλά όχι του κινδύνου για καρκίνου του μαστού. Ωστόσο, υπάρχουν αποδείξεις ότι οι ενώσεις των επιπέδων της οιστραδιόλης στο αίμα και θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης με τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού είναι ανεξάρτητες από τη σύνδεση του PMD με τον κίνδυνο, γεγονός που υποδηλώνει ότι οι διαφορετικές βιολογικές οδοί μπορούν να συμμετέχουν. Η ταμοξιφαίνη, η οποία είναι μία αντι-οιστρογονική ουσία, φαίνεται να μειώνει τόσο τον κίνδυνο του καρκίνου του μαστού, όσο και το PMD, αλλά η δυνατότητα διαμεσολάβησης των επιπτώσεων των αντι-οιστρογόνων στον κίνδυνο καρκίνου του μαστού από τις επιπτώσεις τους στο PMD δεν έχει ακόμη εξεταστεί. Λαμβάνοντας υπόψη τα αποδεικτικά στοιχεία ότι η οιστραδιόλη και το PMD έχουν συνδεθεί ανεξάρτητα με τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού, φαίνεται απίθανο ότι η επίδραση αυτών των παραγόντων για το PMD μεσολαβεί επιπτώσεις τους στον κίνδυνο.(37)

1.5.4 Αντισυλληπτικά χάπια

Πολλές είναι οι μελέτες που έχουν εξετάσει τη σχέση μεταξύ αντισυλληπτικών δια του στόματος και τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Ακόμα δεν γνωρίζουμε πόσο τα αντισυλληπτικά χάπια αυξάνουν τον κίνδυνο του καρκίνου του μαστού. Τα στοιχεία δείχνουν ότι μακροπρόθεσμα η χρήση τους είναι δυνατόν να αυξήσει τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού σε γυναίκες κάτω των 45 ετών. Ο κίνδυνος μπορεί να αυξηθεί όμως και σε γυναίκες που χρησιμοποιούν αντισυλληπτικά χάπια και μετά την ηλικία των 40. Επίσης έχουμε στοιχεία που μας έδειξαν ότι δεν παρατηρείται αύξηση του καρκίνου του μαστού σε γυναίκες που χρησιμοποιήθηκαν για πρώτη φορά αντισυλληπτικά χάπια σε μεγάλη ηλικία ή το διάστημα πριν από κάθε εγκυμοσύνη. Ωστόσο χρειάζεται μεγαλύτερη διερεύνηση σε αυτήν την σχέση. Η έρευνα πρέπει να μελετήσει την σχέση του μαστικού ιστού *in vitro* για τη διερεύνηση της ανάπτυξης, της διαφοροποίησης, και τα αποτελέσματα των μετασχηματισμών των ορμονικών παραγόντων και μεθόδων για την ταξινόμηση της χρόνιας χρήσης των αντισυλληπτικών σκευασμάτων κατά τέτοιο τρόπο ώστε να εξακριβωθούν οι επιπτώσεις τους στον ιστό του μαστού. (38)

Σε μια μετα-ανάλυση που έγινε για την συσχέτιση της χρήσης των αντισυλληπτικών σε άτομα με οικογενειακό ιστορικό στον κίνδυνο του καρκίνου του μαστού και την αύξηση του. Η διερεύνηση έγινε με μια συστηματική επισκόπηση από την αναζήτηση MEDLINE και κεντρικές βάσεις δεδομένων για τα αποδεικτικά στοιχεία (σε όλες τις γλώσσες) που δημοσιεύθηκε στα περιοδικά από το 1966 έως τον Ιούλιο του 2008 ότι προβλέπονται οι εκτιμήσεις του κινδύνου για καρκίνο του μαστού, σύμφωνα με το οικογενειακό ιστορικό. Τα αποτελέσματα αυτής της μετα-ανάλυσης έδειξαν ότι από 10 μελέτες και μια συγκεντρωτική ανάλυση των 54 μελετών δείχνουν ότι η χρήση των αντισυλληπτικών δεν τροποποιεί σημαντικά τον κίνδυνο του καρκίνου του μαστού στις γυναίκες με οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού. Ωστόσο, στοιχεία από 4 μελέτες δείχνουν ότι ορισμένες γυναίκες μπορεί να είναι σε μεγαλύτερο κίνδυνο, ιδιαίτερα των γυναικών που έλαβαν αντισυλληπτικά χάπια πριν από το 1975. Τα τρέχοντα στοιχεία δείχνουν ότι οι γυναίκες με οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού δεν αυξάνουν τον κίνδυνο της νόσου τους χρησιμοποιώντας αντισυλληπτικά χάπια.(39)

1.6 Ινσουλίνη και Καρκίνος

Η παχυσαρκία έχει συνδεθεί με τη θνησιμότητα στην πλειοψηφία των καρκίνων. Το σύστημα ινσουλίνης - παράγοντα αύξησης της ινσουλίνης - IGF (ορμόνη που διεγείρει τον αναβολισμό, εντείνει την ινσουλινοευαισθησία, επιταχύνει την μυϊκή αύξηση και την παραγωγή ενέργειας) μπορεί εν μέρει να εξηγήσει αυτήν την επίδραση. Το μεταβολικό σύνδρομο, που συνδέεται με την υπερινσουλιναιμία, μπορεί να διαμορφώσει αυτήν την επίδραση. Τα πρόσφατα στοιχεία υποστηρίζουν το ρόλο της ινσουλίνης και του IGF-1 ως σημαντικούς παράγοντες αύξησης, που ενεργούν μέσω της κινάσης της τυροσίνης (διαδοχικού παράγοντα αύξησης) στην ενίσχυση του πολλαπλασιασμού κυτταρικών όγκων. Επιπλέον, το μεταβολικό σύνδρομο συνδέεται με μία χρόνια κατάσταση, και οι συνοδευτικές ανωμαλίες των κυτοκινών μπορούν επίσης να συμβάλουν στην αύξηση όγκων. Οι συνδέσεις μεταξύ της ινσουλίνης και της αιτιολογίας καθώς επίσης και της πρόγνωσης για καρκίνου στον προστάτη, στο πάγκρεας, και ιδιαίτερα, στον μαστό και στο κόλον αναθεωρούνται. Ιδιαίτερου ενδιαφέροντος είναι τα στοιχεία ότι ο αυξημένος IGF -1 μπορεί να παρεμποδίσει τη θεραπεία καρκίνου, έχοντας επιπτώσεις στην πρόγνωση. Ο ρόλος της ινσουλίνης είναι ανησυχητικός λόγω των αυξανόμενων επιπέδων παχυσαρκίας και του σχετικού μεταβολικού συνδρόμου. Αύξηση βάρους, μέσω της χαρακτηριστικής δυτικής διατροφής, περιορισμένα επίπεδα δραστηριότητας και, πιο πρόσφατα, αλλαγές που σχετίζονται με το στρες στη νευροενδοκρινή λειτουργία μπορούν

να οδηγήσουν στην αντίσταση στην ινσουλίνη και στην υπερινσουλιναιμία. Η ευκαιρία για μια διεπιστημονική προσέγγιση που περιλαμβάνει τη διατροφή, την άσκηση, και τη μείωση του στρες μπορεί να είναι σημαντική για τον περιορισμό της αντίστασης στην ινσουλίνη και τη βελτίωση των εκβάσεων καρκίνου (40).

Έχει τεθεί ως αξίωμα ότι η μεταβολική και ενδοκρινική ακολουθία της αντίστασης στην ινσουλίνη, ως αποτέλεσμα της υψηλής πρόσληψης ζωικού λίπους και της αύξησης του βάρους μετά την ηλικία των 30, θα μπορούσε να οδηγήσει στην αυξανόμενη εμφάνιση του μετεμμηνοπαυσιακού καρκίνου του μαστού και των πρόσφατων αλλαγών στα βιολογικά χαρακτηριστικά του (41). Μελέτες έχουν δείξει ότι η υπερινσουλιναιμία και η συγκέντρωση του λίπους στην κοιλιακή χώρα, που αναγνωρίζονται ως δείκτες της αντίστασης ινσουλίνης, είναι επίσης δείκτες κινδύνου για το μετεμμηνοπαυσιακό καρκίνο του μαστού. Η υπερβολική αύξηση βάρους, που συνδέεται με την υψηλή διατροφική πρόσληψη κορεσμένου λίπους είναι πιθανόν μια σημαντική αιτία της αντίστασης στην ινσουλίνη. Βιολογικά δεδομένα προτείνουν ότι τα επακόλουθα της αντίστασης στην ινσουλίνη μπορούν να υποκινήσουν τη δραστηριότητα αύξησης στον υπάρχοντα όγκο του μαστού. Η υπόθεση ότι οι θεραπευτικοί παράγοντες που ευνοούν το υπερινσουλιναιμία, μπορούν επίσης να ευνοήσουν την αύξηση καρκίνου του μαστού πρέπει να εξεταστεί. Ο περιορισμός του διατροφικού λίπους και η υψηλή πρόσληψη φυτικής ίνας και σύνθετων υδατανθράκων έχει αποδειχθεί ότι ομαλοποιούν τα επίπεδα ινσουλίνης σε ένα ποσοστό ατόμων με υπερινσουλιναιμία. Ο περιορισμός της πρόσληψης διατροφικού λίπους έχει αποδειχθεί επίσης ότι μειώνει τα βιοδιαθέσιμα επίπεδα οιστρογόνων σε υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Η δυνατότητα πρόληψης ή και καθυστέρησης του καρκίνου μπορεί να αξιολογηθεί με την ταυτόχρονη σύγκριση της εμφάνισης δεύτερου καρκίνου του μαστού και του ποσοστού μεταστάσεων στις ομάδες διατροφής και ελέγχου. Τα επίπεδα ινσουλίνης, η κοιλιακή παχυσαρκία, και ο δείκτης μάζας σώματος πρέπει να ελεγχθούν αν και η ομαλοποίηση των επιπέδων ινσουλίνης δεν χρειάζεται να περιλάβει απαραίτητως τη μείωση του δείκτη μάζας σώματος.

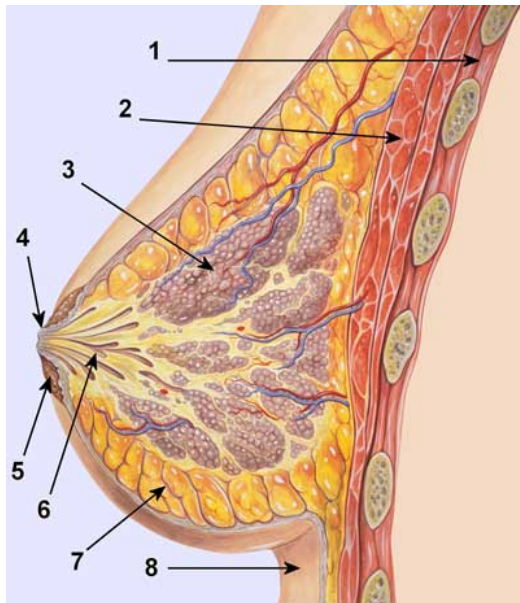
Πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες έχουν παρουσιάσει μια αύξηση στον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού μεταξύ των γυναικών που έχουν αυξημένα επίπεδα τεστοστερόνης πλάσματος, μειωμένα επίπεδα δεσμευτικής γλοβουλίνης (SHBG), και ως εκ τούτου υψηλά επίπεδα των βιοδιαθέσιμων ανδρογόνων και οιστρογόνων που δεν δεσμεύονται στην SHBG (42). Αυτό το ενδοκρινές προφίλ συνδέεται γενικά με την παχυσαρκία και τη χρόνια υπερινσουλιναιμία, των οποίων είναι πιθανότατα αποτέλεσμα. Η έλλειψη σωματικής δραστηριότητας, η παχυσαρκία, και μια διατροφή πλούσια σε απλούς

(γρήγορα εύπεπτους) υδατάνθρακες και φτωχή σε φυτική ίνα ευνοούν την ανάπτυξη της αντίστασης στην ινσουλίνη. Τα αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης, σχετίζονται άμεσα με ελαττωμένα επίπεδα πλάσματος και ιστού των IGFBP-1 και IGFBP-2 (insulin-like growth factor-binding proteins), και αυτό μπορεί να αυξήσει τη διαθεσιμότητα του IGF – 1 στους υποδοχείς του. Όπως την ινσουλίνη, ο IGF – 1 εμποδίζει επίσης την ηπατική σύνθεση SHBG, ενώ και οι δύο ορμόνες υποκινούν την ωοθηκική σύνθεση στεροειδών ορμονών. Επιπλέον, η ινσουλίνη και ο IGF – 1 μπορούν να ενισχύσουν την ανάπτυξη όγκων στο στήθος, μέσω των ίδιας φύσης υποδοχέων στο μαστικό ιστό. Περισσότερες μελέτες θα απαιτηθούν για να εξετάσουν αυτήν την υπόθεση, και για να μελετήσουν λεπτομερέστερα τις πιθανές σχέσεις του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού με τα επίπεδα πλάσματος του IGF – 1 και του IGFbps. Η επιβεβαίωση της σχέσης ανάμεσα στον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού με τα επίπεδα ινσουλίνης πλάσματος, αφενός, και με τη συνολική συγκέντρωση πλάσματος αφετέρου, θα μπορούσε να ανοίξει νέα δεδομένα για την πρόληψη του καρκίνου του μαστού, είτε μέσα από διατροφικές αλλαγές και αυξημένη σωματική δραστηριότητα, είτε μέσω της χρήση «χημειοπροληπτικών» φαρμάκων.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

2.1 Ανατομία του Μαστού

Ο μαστός βρίσκεται στην υποδόρια περιτονία της πρόσθιας επιφάνειας του θώρακα, μεταξύ του πλάγιου χείλους του στέρνου και της πρόσθιας μασχαλιαίας γραμμής, από το δεύτερο και το έκτο-έβδομο μεσοπλευρικό διάστημα. Το σχήμα του είναι κωνικό ή ημισφαιρικό, ενώ στο άνω έξω τεταρτημόριο υπάρχει προσεκβολή προς την μασχαλιαία



κοιλότητα, γνωστή ως ουρά του Spence.

1.Μεσοπλευρικοί μύες, 2.Θωρακικοί μύες, 3.Λοβοί του μαστικού αδένος, 4. Θηλή, 5.Θηλαία άλως, 6.Γαλακτοφόροι κόλποι, 7. Περιμαστικό λίπος

Διακρίνονται μία πρόσθια και μία οπίσθια επιφάνεια στον μαστό, καθώς και η περιφέρεια. Η πρόσθια επιφάνεια φέρει τη θηλή και τη θηλαία άλω. Στην κορυφή της θηλής εκβάλλουν με 15-20 στόμια, οι γαλακτοφόροι πόροι. Στη θηλαία άλω παρατηρούνται 10-15 μικρά επάρματα, γνωστά ως αδένες του Montgomery.

Η οπίσθια επιφάνεια του μαστού έρχεται σε επαφή με την περιτονία μείζονος θωρακικού μυός. Ο μαστός αποτελείται από έξω προς τα μέσα από το δέρμα, το περιμαστικό λίπος και τον μαζικό αδένος. Ο μαζικός αδένος διαιρείται σε 15-20 λοβούς από ινώδεις δεσμίδες (σύνδεσμος του Cooper). Οι λοβοί αυτοί διατάσσονται ακτινοειδώς γύρω από τη θηλή και τη θηλαία άλω. Κάθε λοβός έχει δικό του γαλακτοφόρο πόρο, που αφού σχηματίσει κάτω από τη θηλή ένα ανεύρυσμα, το γαλακτοφόρο κόλπο, εκβάλλει από το δικό του στόμιο στη θηλή. Οι γαλακτοφόροι πόροι μέσα στον λοβό διακλαδίζονται σε μικρότερους πόρους, κάθε ένας από τους οποίους καταλήγει σε μία αδενοκυψέλη.

Όλοι οι μικροί πόροι επενδύονται από δίστιβο επιθήλιο. Στου μικρούς αυτούς πόρους το επιθήλιο είναι κυβοειδές, ενώ στους μεγαλύτερους ο εσωτερικός στίχος αποτελείται από κυλινδρικά κύτταρα. Οι μεγαλύτεροι πόροι επενδύονται από ένα στίχο κυβοειδών κυττάρων που περιβάλλονται από ασυνεχή στιβάδα επιμήκων ή τριγωνικών

μυοεπιθηλιακών κυττάρων. Όσο πλησιάζουν προς τη θηλή οι πόροι παρουσιάζουν επιθήλιο, το οποίο πάλι γίνεται δίστιβο και μεταπίπτει σε πολύστοιβο πλακώδες στη θέση εκβολής των γαλακτοφόρων πόρων, στη θηλή.

Το στρώμα κάθε λοβού αποτελείται από το μεσολόβιο ιστό, που είναι στηρικτικός, βρίσκεται ανάμεσα στις διακλαδώσεις των πόρων και έχει διαφόρου βαθμού περιεκτικότητας λιποκύτταρα, και το ενδοφλέβιο στρώμα, που αποτελεί το υπόστρωμα του αδενικού ιστού.

Τα νεύρα του μαστού προέρχονται από τους εξωμαστικούς κλάδους των 2-6 μεσοπλεύριων των 2-6 μεσοπλεύριων νεύρων, τους έσω μαστικούς κλάδους 2-4 μεσοπλεύριων νεύρων και από τα συμπαθητικά δίκτυα στο δέρμα, τη θηλή, την άλω και το παρέγχυμα.

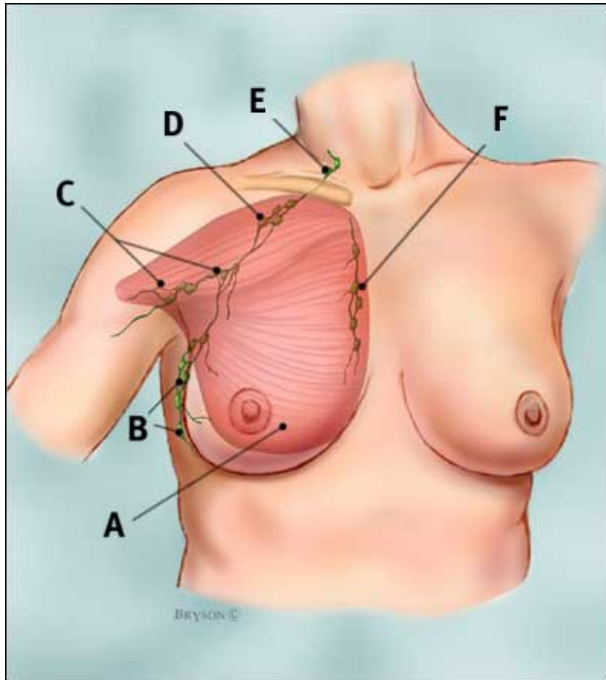
Οι αρτηρίες του μαστού προέρχονται από την έξω μαστική αρτηρία, που είναι κλάδος της πλάγιας θωρακικής, τη έσω μαστική, τις μεσοπλεύριες αρτηρίες και κλάδους από τη μασχालιαία αρτηρία. Οι φλέβες ακολουθούν τις αρτηρίες. Οι φλέβες του δέρματος του μαστού σχηματίζουν γύρω από τη θηλή δίκτυο που εκβάλλει στη μασχालιαία και έσω μαστική φλέβα.

Τα λεμφαγγεία του μαστού σχηματίζουν δύο πλέγματα, το επιφανειακό (θηλή, άλως, δέρμα) και το βαθύτερο, το οποίο συγκλίνει προς τη θηλή του μαστού, όπου αναστομώνονται με το επιπολής λεμφικό πλέγμα.

Από τα λεμφικά πλέγματα εξορμούνται τα απαγωγά λεμφαγγεία του μαστού, προς τα πίσω, μέσα από τους θωρακικούς μυς, στην ομάδα των κορυφαίων μασχालιαίων λεμφαδένων και προς τα έξω προς τους μασχालιαίους λεμφαδένες. Προς τα έσω πορεύονται των έσω μαστικών αγγείων προς του έσω μαστικούς λεμφαδένες και απευθείας αναστόμωσης στον άλλο μαστό. Προς τα κάτω και έσω αναστομώνονται κάτω από τη ξιφοειδή απόφυση με τα λεμφαγγεία της κοιλίας στην περιοχή του διαφράγματος. Προς τα άνω καταλήγουν στους υπερκλειδίους λεμφαδένες. Τέλος, υπάρχουν μεμονωμένα λεμφικά αγγεία, που πορεύονται κατά μήκος των μεσοπλεύριων αγγείων, φερόμενα προς την σπονδυλική στήλη.

Οι λεμφαδένες του μαστού ορίζονται σε τρεις ομάδες: α) τους υπερκλειδίους, β) του μασχालιαίους και γ) του αδένες της έσω μαστικής αρτηρίας.

Χειρουργικά, οι μασχαλιαίοι αδένες χωρίζονται σε τρία επίπεδα που καθορίζονται από τη σχέση τους προς τον ελάσσινα θωρακικό μυ. Όσοι λεμφαδένες ευρίσκονται πάνω από το έσω χείλος του ελάσσονος θωρακικού, αποτελούν το ΙΙΙ (τρίτο) επίπεδο, όσοι λεμφαδένες ευρίσκονται ακριβώς κάτωθεν του ελάσσονος θωρακικού, αποτελούν το ΙΙ (δεύτερο) επίπεδο και όσοι λεμφαδένες ευρίσκονται έξω από το έξω χείλος του ελάσσονος θωρακικού, αποτελούν το Ι (πρώτο) επίπεδο των μασχαλιαίων λεμφαδένων. Οι λεμφαδένες στα επίπεδα αυτά μπορεί να ονομάζονται και



κορυφαίοι, της μασχαλιαίας φλέβας και μασχαλιαίοι λεμφαδένες, αντίστοιχα.

- A. Μείζων θωρακικός μυς
- B. Μασχαλιαίοι λεμφαδένες – επίπεδο Ι
- C. Μασχαλιαίοι λεμφαδένες – επίπεδο ΙΙ
- D. Μασχαλιαίοι λεμφαδένες – επίπεδο ΙΙΙ
- E. Υπερκλείδιοι λεμφαδένες
- F. Έσω μαστικοί λεμφαδένες

Μία μικρή ομάδα λεμφαδένων μεταξύ του μείζονος και του ελάσσονος θωρακικού μυός αποτελεί την ομάδα των λεμφαδένων του Rotter, που χειρουργικά ανήκουν στο τρίτο επίπεδο. Όλες οι ομάδες των λεμφαδένων του μαστού έχουν τεράστια σημασία στη διασπορά των κακοήθων όγκων του μαστού. Η ύπαρξη μεταστάσεων καρκινικών κυττάρων σε αυτούς καθορίζει την έκταση, το στάδιο και τέλος την πρόγνωση της νόσου (45).

2.2 Καλοήθεις Παθήσεις του Μαστού

Οι καλοήθεις παθήσεις του μαστού αποτελούν μία ομάδα παθολογοανατομικών βλαβών, οι οποίες εμφανίζονται κλινικά και απεικονιστικά ως όγκοι ή ανωμαλίες του μαζικού παρεγχύματος και οι οποίες βεβαίως πρέπει να διαφοροδιαγνωσθούν από έναν καρκίνο του μαστού.

Τα τελευταία χρόνια έχουν επέλθει σημαντικότερες εξελίξεις στην αγωγή κατά του καρκίνου του μαστού, που αφορούν στην έγκαιρη διάγνωση, την καλύτερη σταδιοποίηση, τις πιο σύνθετες στρατηγικές θεραπείες και σε πιο αποτελεσματικούς

αντικαρκινικούς παράγοντες. Η μαστογραφία κατέχει σπουδαία θέση στην πρόιμη αποκάλυψη του όγκου, περισσότερο μάλιστα από κάθε άλλη μέθοδο. Η διάγνωση όμως επισφραγίζεται μόνο με την ιστολογική εξέταση. Οι προοπτικές επιβίωσης των γυναικών με καρκίνο ο οποίος έχει διαγνωστεί σε αρχικό στάδιο παρουσιάζονται σήμερα σημαντικά μεγαλύτερες από ότι ήταν πριν από μερικά έτη.

Στην μεγαλύτερη πλειοψηφία οι βλάβες αυτές δεν είναι προκαρκινικές και δεν παρουσιάζουν σχετικά μεγάλο κίνδυνο για την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού. Υπάρχουν όμως μερικές καλοήθειες παθήσεις, οι οποίες παρουσιάζουν αυξημένο σχετικά κίνδυνο, για να πάθει μία γυναίκα καρκίνο του μαστού.

Η πλειονότητα των ογκιδίων που εντοπίζονται στο μαστό είναι καλοήθειες όγκοι (μη καρκινικοί). Οι κύστες (ινοκυστική μαστοπάθεια), τα αδενώματα, τα λιπώματα, τα θηλώματα και άλλα δεν αποτελούν σοβαρό κίνδυνο για την υγεία και δεν μεταλλάσσονται σε καρκίνο. Ορισμένα από αυτά υποχωρούν αυτομάτως με την πρόοδο της ηλικίας και ιδίως με την εμμηνόπαυση. Ωστόσο, οι καταστάσεις αυτές πρέπει να λαμβάνονται υπόψη μέχρι να αποδειχθεί ότι δεν αποκρύπτουν κακοήθεια. (45).

Παρακάτω παρατίθενται ορισμένες απλές παθολογικές καταστάσεις του μαστού (καλοήθη νοσήματα του μαστού):

Οι καλοήθειες παθήσεις του μαστού φαίνονται στον παρακάτω πίνακα:

ΚΑΛΟΗΘΕΙΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ	
Ινοκυστικές αλλοιώσεις	Χωρίς υπερπλασία
	Με υπερπλασία
	Υπερπλασία με ατυπία
Φλεγμονώδεις αλλοιώσεις	Οξεία μαστίτιδα
	Άλλες φλεγμονώδεις παθήσεις
Νεοπλάσματα	Ινοαδένωμα
	Αμάρτωμα
	Θήλωμα
	Λίπωμα

2.2.1 Ινοκυστικές αλλοιώσεις του Μαστού

Είναι η παρουσία ογκιδίων που είναι βασικά κύστες, οι οποίες προέρχονται από διάταση των πόρων του μαστικού αδένος. Η νόσος είναι αγνώστου αιτιολογίας και έχει άμεση σχέση με την ορμονική κατάσταση της γυναίκας. Η ινοκυστική μαστοπάθεια είναι πολύ συχνή σε γυναίκες ηλικίας 30 έως 50 ετών. Συνήθως δεν παρουσιάζει συμπτώματα. Το 10 έως 20% των γυναικών με ινοκυστική μαστοπάθεια εμφανίζουν κάποια συμπτώματα όπως μασταλγία ή εκροή υγρού από τη θηλή, η χροιά του οποίου ποικίλλει από ορώδης έως αιματηρή. Η διάγνωση της νόσου είναι συνήθως εύκολη με την κλινική εξέταση και την ψηλάφηση του μαστού ή με μαστογραφία. Υποχωρεί αυτομάτως μετά την εμμηνόπαυση.

A) Οι ινοκυστικές αλλοιώσεις χωρίς υπερπλασία περιλαμβάνουν τις απλές κύστες, την αποκρινή μετάπλαση και την ελαφρά συνήθη υπερπλασία. Οι κύστες αφορούν τα λοβίδια, προσβάλλουν οποιοδήποτε μέρος του μαστού και σχηματίζονται από διάταση των αδενοκυψελών, χωρίς να συνοδεύονται από φλεγμονώδη αντίδραση, εκτός από την περίπτωση ρήξης των κύστεων.

Το επιθήλιο των κύστεων εμφανίζει συχνά αποκρινή μετάπλαση, ενώ στις μεγάλες κύστες μπορεί να λείπει ή να έχει αποκολληθεί και να βρίσκεται μέσα στον αυλό. Όταν το περιεχόμενο της κύστης δεν μπορεί να αποχετευθεί (απόφραξη των πόρων, λόγω υπερπλασίας του επιθηλίου), δημιουργείται κύστη υπό τάση ή μεγάλη κύστη, ίνωση του υποστρώματος, γύρω από αυτήν και φλεγμονώδης αντίδραση.

Η αποκρινής μετάπλαση χαρακτηρίζεται από μία μικρή υπερπλασία του επιθηλίου των πόρων, στην οποία όλα τα κύτταρα δείχνουν αποκρινείς χαρακτήρες.

Η ελαφρά υπερπλασία συνήθους τύπου χαρακτηρίζεται από μία αύξηση στον αριθμό των επιθηλιακών κυττάρων μέσα στον πόρο, όπου βρίσκονται περισσότερες από δύο στιβάδες, αλλά όχι περισσότερες από τέσσερις. Οι βλάβες αυτές απαντούν σε ποσοστό των βιοψιών και δεν παρουσιάζουν σχετικό κίνδυνο για ανάπτυξη καρκίνου του μαστού, εκτός από τις μεγάλες κύστες που περιγράφεται ένας σχετικός κίνδυνος, λίγο αυξημένος, για ανάπτυξη καρκίνου του μαστού.

B) Στις ινοκυστικές αλλοιώσεις με υπερπλασία περιλαμβάνονται υπερπλαστικές βλάβες χωρίς ατυπία, ή εκσεσημασμένη υπερπλασία του συνήθους τύπου, τα θηλώματα των πόρων και η σκληρυντική αδένωση.

Η μέτρια υπερπλασία αφορά την υπερπλασία του επιθηλίου των μικρών πόρων και των αδενοκυψελών με περισσότερα από τέσσερα κύτταρα, μέχρι πλήρωση του αυλού των πόρων και των αδενοκυψελών. Συνήθως εμφανίζεται με τη μορφή θηλών, οι

οποίες προβάλλουν μέσα στον αυλό, τα δε κύτταρα παρουσιάζουν τάση να δημιουργούν γέφυρες. Η υπερπλασία συνήθως συνυπάρχει με άλλες αλλοιώσεις (όπως η αδένωση και οι κύστεις), μπορεί όμως να αποτελεί και μοναδικό εύρημα σε μία βιοψία μαστού.

Τα κύτταρα τα οποία παρατηρούνται είναι καλοήθη και ποικίλλουν σε μέγεθος και μορφή.

Το ενδοπορικό θήλωμα αφορά υπερπλασία του επιθηλίου των μεγάλων πόρων. Τα κύτταρα στην περίπτωση αυτή διατάσσονται σε θήλες, που αποτελούνται από αγγειοσυνδετικό άξονα και δύο στίχους νεοπλασματικών κυττάρων. Συνήθως υπάρχει έκκριση από τη θηλή, η οποία να είναι αιματηρή.

Αδένωση ονομάζεται η υπερτροφία και η υπερπλασία των λοβιδίων, η οποία εμφανίζεται ως αύξηση του μεγέθους αυτών. Η αύξηση του μεγέθους, οφείλεται σε αύξηση του ειδικού λοβιδιακού στρώματος και των αδενοκυψελών, το επιθήλιο των οποίων αποτελείται από δύο στίχους κυττάρων. Τα προ του αυλό κύτταρα είναι επιθηλιακά, ενώ η έξω στιβάδα αποτελείται από κύτταρα, τα οποία χαρακτηρίζονται ως μυοεπιθηλιακά. Πολλές φορές παρατηρείται και διάταση αδενοκυψελών. Η αδένωση μπορεί να συνοδεύει άλλες αλλοιώσεις ή να καταλαμβάνει μέρος του μαζικού αδένου. Οπότε σχηματίζει μία ογκόμορφη ψηλαφητή μάζα.

Μία μορφή αδένωσης, η σκληρυντική αδένωση, εμφανίζεται ως υπερπλασία των λοβιδίων και των μικρών πόρων, η οποία συνοδεύεται από αύξηση και ίνωση του υποστρώματος. Έτσι μικροί αδενικοί σχηματισμοί βρίσκονται μέσα σε ένα ινώδες υπόστρωμα, το οποίο περισφίγγει αυτούς τους αδενικούς σχηματισμούς.

Πολλές φορές παρατηρούνται μικροαποπιτανώσεις σε περιοχές σκληρυντικής αδένωσης, ενώ το μεγαλύτερο πρόβλημα για τον Παθολογοανατόμο βρίσκεται στην ομοιότητα της σκληρυντικής αδένωσης με το διηθητικό καρκίνωμα, ειδικά όταν πρόκειται για υλικό ταχείας βιοψίας.

Στις ινοκυστικές αλλοιώσεις με υπερπλασία και ατυπία περιλαμβάνεται η άτυπη υπερπλασία, η οποία είναι βλάβη του μαστού, η οποία παρουσιάζει ορισμένους χαρακτήρες του καρκινώματος *in situ*. Αφορά την άτυπη υπερπλασία του επιθηλίου των μικρών πόρων και των λοβίων του μαστού. Ονομάζεται επίσης άτυπη επιθηλίωση των πόρων ή των λοβίων. Η άτυπη υπερπλασία των πόρων και των λοβίων έχει μεγάλη σημασία, γιατί παρουσιάζει αυξημένο σχετικά κίνδυνο για ανάπτυξη καρκίνου του μαστού. Είναι τυχαίο εύρημα σε βιοψίες και παρατηρείται στο 2-4% των βιοψιών που διενεργούνται.

Μελέτες έδειξαν ότι ο κίνδυνος για ανάπτυξη καρκίνου του μαστού σε γυναίκες με άτυπη υπερπλασία παρουσιάζεται και στους δύο μαστούς και των δύο τύπων, πορογενές ή λοβιδιακό, επομένως η άτυπη υπερπλασία των πόρων ή των λοβίων δεν είναι μία προκαρκινική κατάσταση, αλλά ένας δείκτης κακοήθειας.

Ο σχετικός κίνδυνος ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία, το οικογενειακό ιστορικό και άλλους επιβαρυντικούς παράγοντες.

Γενικώς ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου με άτυπη υπερπλασία είναι 4,4 στον γενικό πληθυσμό. Γυναίκες με ιστορικό οικογενειακού καρκίνου μαστού παρουσιάζουν έναν σχετικό κίνδυνο 8,9, που πλησιάζει τον κίνδυνο γυναικών με καρκίνωμα in situ.

Ο σχετικός κίνδυνος για τα πρώτα 10 χρόνια είναι 9,8, ενώ μειώνεται στο 3,76 μετά από 10 χρόνια. Για τις προεμμηνόπαυσιακές γυναίκες ο σχετικός κίνδυνος είναι 12, ενώ για τις μετεμμηνόπαυσιακές 3,3.

Επομένως η άτυπη επιθηλιακή υπερπλασία των πόρων ή τον λοβίων αποτελεί ένα σοβαρό και δύσκολο διαγνωστικό και θεραπευτικό πρόβλημα στον καρκίνο του μαστού.

2.2.2 Φλεγμονώδεις αλλοιώσεις του μαστού.

α) Η οξεία μαστίτιδα συνήθως συμβαίνει σε πρωτότοκες γυναίκες τις πρώτες εβδομάδες τις γαλουχίας. Οφείλεται σε επιμόλυνση μέσω των γαλακτοφόρων πόρων ή κατόπιν τραυματισμού της θηλής μέσω του αίματος των λεμφαγγείων, συνήθως από χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο και καταλήγει στη δημιουργία φλεγμονής ή αποστήματος. Η οξεία μικροβιακή μαστίτιδα, μοιάζει με το φλεγμονώδες καρκίνωμα, καθώς και με τη φυματίωση του μαστού ή την πλασματοκυτταρική μαστίτιδα. Η πάθηση δεν πρέπει να συγχέεται με την υπεργαλακτοφορία, που είναι απλώς συμφόρηση του μαζικού αδένου και όχι φλεγμονή.

Η θεραπεία της οξείας μαστίτιδας είναι στην αρχή συντηρητική και σε αποτυχία ή σε δημιουργία αποστήματος, χειρουργική. Που συνίσταται σε ευρεία διάνοιξη και παροχέτευση. Η τομή γίνεται συνήθως ακτινοειδώς προς τη θηλή και το τραύμα πρέπει να παραμείνει ανοικτό για την ευρεία συνεχή παροχέτευση του πύου.

β) Η μικροβιακή μαστίτιδα και το απόστημα μπορεί να συμβεί και εκτός κύησης σε σπάνιες περιπτώσεις, η θεραπεία όμως είναι ίδια. Προσοχή σε φλεγμονές και αποστήματα, τα οποία βρίσκονται κάτω από τη θηλή (υποθηλαία αποστήματα), τα οποία συνήθως αφορούν νέες γυναίκες και δημιουργούν συρίγγια. Μετά από τη

χειρουργική θεραπεία (ευρεία διάνοιξη και παροχέτευση), τα αποστήματα αυτά μπορεί να υποτροπιάσουν.

γ) Η πλασματοκυτταρική μαστίτιδα είναι μία σπάνια μορφή χρόνιας μαστίτιδας, η οποία παρατηρείται σε γυναίκες πολύτοκες άνω των σαράντα ετών. Η φλεγμονώδης αντίδραση προκαλείται κυρίως από τη στάση και τη συμπύκνωση της έκκρισης του μαστού. Μερικές φορές η νόσος είναι πολυκεντρική και συνοδεύεται από πεπαχυσμένους ψηλαφητούς πόρους, καθώς και από διόγκωση των μασχαλιαίων λεμφαδένων. Στην ψηλάφηση η βλάβη εμφανίζεται ως μία συμπαγής μάζα και στην μικροσκοπική εξέταση παρατηρούνται επιθηλιοειδή κύτταρα και πολυπύρρηνα γιγαντοκύτταρα, πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα, ιστιοκύτταρα και πάρα πολλά πλασματοκύτταρα. Επούλωση και ίνωση της βλάβης μπορεί να οδηγήσει σε εισολκή της θηλής.

δ) Η πορεκτασία ή πορεκτική μαστίτιδα είναι μία φλεγμονώδης κατάσταση, η οποία προσβάλλει στην αρχή τους μεγάλους πόρους, κοντά στη θηλή, και οδηγεί σε περιπορική ίνωσης και διάταση των πόρων. Η περιπορική ίνωση συχνά δημιουργεί εισολκή της θηλής. Μερικές φορές η πορεκτασία εκδηλώνεται με έκκριση από τη θηλή. Παρατηρείται σε γυναίκες που έχουν θηλάσει και αποδίδεται σε τραυματισμό κατά τον θηλασμό των μεγάλων πόρων. Στην μαστογραφία παρουσιάζουν συχνά μικροαποπιτανώσεις, συρρέουσες ή όχι. Στα αρχικά στάδια το κύριο χαρακτηριστικό είναι η φλεγμονώδης αντίδραση γύρω από του πόρους, με παρουσία πολλών κυττάρων με αφρώδες πρωτόπλασμα, τόσο μέσα στον αυλό, όσο και γύρω από τους πόρους. Σε προχωρημένο στάδιο παρατηρείται ίνωση του τοιχώματος των πόρων, οι οποίοι είναι συχνά διατεταμένοι και περιέχουν ηωσινοφυλικό υλικό. Σε τελικά στάδια της νόσου ο αυλός των πόρων πληρούται από ινώδη συνδετικό ιστό και σχεδόν εξαφανίζεται.

ε) Χρόνιες ειδικές μαστίτιδες, οι οποίες είναι κοκκιωματώδεις νόσοι και αποτελούν στις περισσότερες περιπτώσεις εκδήλωση συστηματικής νόσου, όπως είναι η φυματίωση, η σύφιλη, η βλαστομύτωση, η ακτινομυκητιάση, η σαρκοείδωση και άλλες.

στ) Τέλος, στις φλεγμονώδεις αλλοιώσεις του μαστού περιλαμβάνονται και σπάνιες καταστάσεις, όπως η λιποειδική νέκρωση, που οφείλεται σε τραυματισμό του μαστού ή σε ισχαιμία λόγω πίεσης η προηγηθείσα βιοψία του μαστού, το κοκκίωμα που οφείλεται σε κοκκιωματώδη φλεγμονή, η οποία αποτελεί αντίδραση συνήθως σε ξένο σώμα, όπως ράμματα, παραφίνη ή σιλικόνη που ενίεται στον μαστό. Κλινικά εμφανίζονται ως καλώς περιγεγραμμένα οζίδια.

2.2.3 Καλοήθη νεοπλάσματα του Μαστού

Στα καλοήθη νεοπλάσματα του μαστού περιλαμβάνονται:

α) Το ινοαδένωμα. Είναι όγκος της νεαρής ηλικίας, συνήθως καλώς περιγεγραμμένος, με ελαστική σύσταση, ευκίνητος στη ψηλάφηση, μονήρης ή πολλαπλός στον έναν ή και στους δύο μαστούς.

Στη διάρκεια της εγκυμοσύνης το ινοαδένωμα, μπορεί να μεγαλώσει γρήγορα και σπάνια να υποστεί ισχαιμικό έμφρακτο. Ινοαδενώματα που υπάρχουν πολλά χρόνια παθαίνουν συνήθως ατροφία, υαλοειδοποίηση και αποτιτάνωση και στη μαστογραφία δίνουν την εικόνα αδρών αποτιτανώσεων.

Στη μικροσκοπική εξέταση το ινοαδένωμα από συνδετικό ιστό, ο οποίος προέρχεται από τα λοβία και από διακλαδιζόμενους πόρους και αδενοκυψέλες.

Συνήθως ο συνδετικός ιστός πιέζει τους πόρους με αποτέλεσμα την εξαφάνιση του αυλού τους. Σε άλλες περιπτώσεις ο συνδετικός ιστός απλώς περιβάλλει τα επιθηλιακά στοιχεία, τα οποία κατά θέσεις είναι υπερπλαστικά.

Όταν η διάμετρος είναι μεγαλύτερη των 10 εκατοστών ονομάζεται γιγάντιο ινοαδένωμα.

Κακοήτης εξαλλαγή είναι σπάνια και συνήθως παίρνει τη μορφή του λοβιδιακού (in situ ή διηθητικού) καρκινώματος. Κλινικώς το ινοαδένωμα είναι σκληρός, ομαλός, πολύ ευκίνητος όγκος, που εξαιρείται εύκολα, συνήθως από περιθηλαία τομή.

β) Το αδένωμα. Είναι καλώς περιγεγραμμένος όγκος με τους ίδιους μακροσκοπικούς χαρακτήρες με το ινοαδένωμα. Μικροσκοπικά αποτελείται κυρίως από αδενικούς σχηματισμούς και ελάχιστα συνδετικό υπόστρωμα. Είναι καλοήθης όγκος και μερικές φορές ανακαλύπτεται στη διάρκεια της γαλουχίας.

γ) Ο φυλλοειδής όγκος. Είναι όγκος συνήθως περίγραπτος, μεγέθους από 1 έως 15cm και παρατηρείται σε γυναίκες από 16 έως 70 ετών.

Συνήθως έχει κάψα, η οποία όμως δεν είναι πάντοτε πλήρης και σε αυτό οφείλονται οι τοπικές υποτροπές μετά τη χειρουργική εξαίρεση.

Στην μικροσκοπική εξέταση ομοιάζει με ινοαδένωμα, αλλά υπάρχει μεγάλη υπερπλασία του στρώματος και λίγα επιθηλιακά στοιχεία, τα οποία συμπίεζονται από το παρέγχυμα. Ανάλογα με τη μορφολογία του στρώματος διακρίνονται σε καλοήθη και κακοήθη. Στα καλοήθη τα κύτταρα του στρώματος έχουν λίγο ή καθόλου ατυπία και σπάνιες πυρηνοκινησίες. Στα κακοήθη τα στρώματα έχουν εμφάνιση σαρκώματος

(συνήθως ινοσαρκώματος, λιποσαρκώματος και σπανιότερα οστεοσαρκώματος, χονδροκαρκινώματος, ραβδομυοσαρκώματος), ονομάζεται δε και φυλλοειδές κυστοσάρκωμα και μεθίσταται αιματογενώς. Από μελέτη που έγινε με βάση το μέγεθος του όγκου και τον βαθμό της μορφογενούς κακοήθειας των όγκων δεν είναι δυνατόν να καθοριστεί η πρόγνωση του κακοήθους φυλλοειδούς κυστοσαρκώματος.

δ) Τα θηλώματα. Είναι καλοήθης υπερπλαστική εξεργασία του επιθηλίου των γαλακτοφόρων πόρων του μαστού. Η νόσος αυτή δεν εμφανίζεται συχνά. Η αιτιολογία των θηλωμάτων παραμένει άγνωστη. Πιθανώς να έχουν σχέση με την ορμονική κατάσταση της γυναίκας ή με παλιές κακώσεις ή παλιούς τραυματισμούς του μαστού. Το συνηθέστερο σύμπτωμα του θηλώματος είναι η αυτόματη εκροή υγρού από τη θηλή, που μπορεί να έχει διάφορα χρώματα και συνήθως είναι αιματηρό. Η διάγνωση του θηλώματος πολλές φορές είναι δυσχερής. Η κυτταρολογική εξέταση του υγρού που εκκρίνεται είναι απαραίτητη προϋπόθεση για την αποκλεισμό της κακοήθειας. Η χειρουργική αφαίρεση της βλάβης και η ιστολογική εξέταση αποτελούν την καλύτερη διάγνωση και θεραπεία.

ε) Το αμάρτωμα. Σπάνιος καλοήθης όγκος του μαστού, γωστός και ως ινοαδενολίπωμα, ο οποίος εύκολα διαγιγνώσκεται μαστογραφικά.

ζ) Τα λιπώματα του μαστού είναι αγνώστου αιτιολογίας. Σχηματίζουν ημίσκληρα ογκίδια στη μαστική μάζα, τα οποία έχουν διάφορα μεγέθη, είναι στρογγυλά και ευκίνητα με ομαλό περίγραμμα. Δεν είναι σπάνια πάθηση του μαστού και εμφανίζεται συχνότερα στους λιπώδεις και μεγάλους μαστούς. Τα λιπώματα συνήθως δεν προκαλούν κανένα σύμπτωμα, εκτός εάν πιέζουν κάποιο όργανο. Η διάγνωση είναι εύκολη με μια ψηλάφηση του μαστού ή με μαστογραφία. Σπανίως απαιτούν θεραπεία.

Η θεραπεία των καλοήθων παθήσεων του μαστού συνήθως είναι χειρουργική και συνίσταται στην εξαίρεση της παθολογικής εστίας και τη βιοψία, προκειμένου να αποκλεισθεί η ύπαρξη ενός καρκίνου ή να διαγνωσθεί μία επικίνδυνη ή επιβαρυντική παθολογική οντότητα του μαστού.

Εξαίρεση και βιοψία του όγκου διενεργείται σε όλες τις περιπτώσεις συμπαγών όγκων, σε γυναίκες άνω των 25 ετών. Δεν εξαιρούνται τα μικρά ινοαδενώματα κάτω του 1,5-2 cm, σε γυναίκες κάτω των 25 ετών και αυτό επειδή μπορεί να αναπτυχθούν και άλλα.

Στις μεγάλες κύστεις, που παρατηρούνται συνήθως στην δεκαετία 40-50 ετών και είναι αποτέλεσμα της ορμονικής κατάστασης σε αυτή την περίοδο, αρκεί συνήθως

η παρακέντηση. Οι κύστεις δεν έχουν κάψα και συνήθως δεν ξαναγίνονται μετά την παρακέντηση. Εφόσον η ίδια η κύστη παρακεντηθεί τρεις φορές, πρέπει να εξαιρεθεί επί υγιούς ιστού. Σπάνια χορηγούνται φάρμακα για τις κύστεις, όπως προγεστερόνη, δαναζόλη ή βρωμοκρυπτίνη και άλλα. Συντηρητική θεραπεία με αντιβιοτικά ή αντιφλεγμονώδη εφαρμόζεται κυρίως σε φλεγμονές.

2.2.4 Γαλακτοφορεκτασία

Είναι η διάταση ορισμένων πόρων του μαστού. Η νόσος αυτή δεν είναι συχνή. Συνήθως εμφανίζεται στις πολύτεκνες γυναίκες με ορμονικές διαταραχές, παλαιότερες φλεγμονές ή τραύματα του μαστού. Οι γυναίκες που πάσχουν από γαλακτοφορεκτασία μπορεί να έχουν μασταλγία (πόνος), τοπικά σημεία φλεγμονής, όπως ερυθρότητα, οίδημα και αύξηση της θερμοκρασίας του δέρματος του μαστού, εκροή κίτρινου, κιτρινοπράσινου ή και αιματηρού υγρού από τη θηλή (44).

2.3 Κακοήθεις Όγκοι του Μαστού

Οι κακοήθεις όγκοι του μαστού, ιδιαίτερα ο καρκίνος του μαστού, είναι πολύ συχνός στον γυναικείο πληθυσμό. Πριν είκοσι χρόνια η συχνότητα του καρκίνου του μαστού στις ΗΠΑ ήταν μία στις δεκατέσσερις γυναίκες, ενώ έχει φθάσει μία στις οκτώ επομένως η συχνότητα συνεχώς αυξάνεται. Η θνητότητα όμως παραμένει σταθερή, χωρίς να αυξάνεται ή να μειώνεται. Λόγω της αυξημένης συχνότητας ο καρκίνος του μαστού έχει μελετηθεί περισσότερο από κάθε άλλο καρκίνο και αποτελεί τρόπο τινά το μοντέλο της μελέτης των καρκίνων και τη ογκολογίας γενικότερα.

Η αύξηση της συχνότητας τα τελευταία χρόνια, ενώ η θνητότητα παραμένει σταθερή, οφείλεται σε ένα, πολύ μεγάλο ποσοστό (της τάξης του 90%), στην έγκαιρη διάγνωση ενός όγκου στον μαστό, με τη βοήθεια της μαστογραφίας. Η μαστογραφία είναι η μόνη εξέταση που μπορεί να διαγνώσει υποκλινικά έναν όγκο στον μαστό. Επιπλέον, εργασίες του Tabar, στη Σουηδία, βρίσκουν μείωση της θνητότητας από καρκίνο του μαστού, της τάξης του 30% σε γυναίκες που η διάγνωση έγινε (υποκλινικά) με τη μαστογραφία και μόνο.

Η όλη λοιπόν φιλοσοφία στην αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού, είναι η ανεύρεση ενός όγκου πριν γίνει κλινικά αντιληπτός, με τη μαστογραφία, έτσι ώστε να πετύχουμε ίαση σε αυτή την γυναίκα.

2.3.1 ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΑΔΙΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Το ακόλουθο σύστημα κλινικής ταξινόμησης έχει υιοθετηθεί από τις περισσότερες πολιτείες των ΗΠΑ. Η Αμερικανική Επιτροπή Ταξινόμησης Καρκίνου (American Joint Committee on Cancer Staging) διαιρεί τα κλινικά στάδια ως εξής (44):

- Σταδιο I (Stage I)** Είναι ένας όγκος με λιγότερη από 2 εκατοστά (cm) διάμετρο χωρίς κομβική (nodal) συμμετοχή και καμία μετάσταση (πενταετής επιβίωση 80%).
- Σταδιο II (Stage II)** Είναι ένας όγκος με λιγότερη από 5 εκατοστά (cm) διάμετρο με εμπλεκόμενα, αλλά κινητικά, μασχαλιαία οζίδια (movable axillary nodes) και χωρίς μεταστάσεις ή αύξηση του όγκου περισσότερο από 5 εκατοστά (cm) (πενταετής επιβίωση 65%)
- Σταδιο III (Stage III)** Είναι όλα τα καρκινώματα οποιουδήποτε μεγέθους (πενταετής επιβίωση 40%).
- Σταδιο IV (Stage IV)** Είναι κάθε τύπος καρκίνου του μαστού με ή χωρίς εμπλεκόμενα οζίδια (πενταετής επιβίωση 10%). (*Cotran. R.S., Kumar, V., and Robbins, S.L., Roddins Pathologic Basis of disease 5th ed., W.B. Saunders, Philadelphia 1994, 1107*)

2.3.2 Εξέταση ασυμπτωματικών γυναικών (screening) – Έγκαιρη διάγνωση

Screening ονομάζεται η μέθοδος, με την οποία μπορούμε να ξεχωρίσουμε, εξετάζοντας ασυμπτωματικό πληθυσμό, ομάδες που παρουσιάζουν κίνδυνο να πάθουν τη συγκεκριμένη νόσο.

Στην περίπτωση του καρκίνου του μαστού, κύριος στόχος είναι να μειώσουμε την νοσηρότητα, αλλά κυρίως τη θνητότητα, που οφείλεται στον καρκίνο του μαστού. Αυτό επιτυγχάνεται με την έγκαιρη ανακάλυψη ενός όγκου, μετά τη βιολογική αρχή του, αλλά πριν δώσει συμπτώματα. Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για Screening είναι κυρίως η μαστογραφία, αλλά και η κλινική εξέταση του μαστού και η αυτοεξέταση. Μία γυναίκα μπορεί να βρει έναν όγκο 8mm, ένας έμπειρος ιατρός μπορεί να βρει έναν όγκο 1cm, ενώ τη μαστογραφία έχει τη δυνατότητα να κάνει υποκλινική διάγνωση πριν καν είναι ψηλαφητός ο όγκος και να βρει έναν όγκο σε διάμετρο 4-6mm ή και λιγότερο.

Η αυτοεξέταση των μαστών έχει αποδειχθεί ότι είναι ένας τρόπος έγκαιρης διάγνωσης ενός όγκου του μαστού.

Η αυτοεξέταση μπορεί να γίνεται 5-10 ημέρες μετά την έναρξη της περιόδου. Εφόσον η γυναίκα βρίσκεται στην εμμηνόπαυση, συνίσταται να γίνεται μία καθορισμένη ημέρα του μήνα (π.χ. κάθε πρώτη του μήνα). Τρόποι αυτοεξέτασης υπάρχουν πολλοί άλλοι απλοί, άλλοι πολύπλοκοι.

2.4 Θεραπεία του Καρκίνου του Μαστού

Η θεραπεία του καρκίνου του μαστού είναι: Τοπική θεραπεία (χειρουργική, ακτινική θεραπεία) και συστηματική (φάρμακα, αντιοιστρογόνα και άλλα).

2.4.1 Χειρουργική Θεραπεία

Πριν από μερικά χρόνια η μόνη αποδεκτή εγχείρηση ήταν η ριζική μαστεκτομία και σε ορισμένες περιπτώσεις η υπερριζική μαστεκτομία. Σκοπός ήταν η αφαίρεση του όγκου, η αφαίρεση του υπολειπόμενου μαστού, μήπως ο καρκίνος ήταν πολυεστιακός, και ο καθαρισμός της μασχάλης για προγνωστικούς και θεραπευτικούς λόγους (45).

Τα τελευταία 30-40 χρόνια άρχισαν να εφαρμόζονται συντηρητικότερες επεμβάσεις, διατηρούν τον μαστό και η γυναίκα δεν αισθάνεται ακρωτηριασμένη και

έχουν από την άλλη μεριά τον ίδιο στόχο με την μαστεκτομία, δηλαδή αφαιρείται ο πρωτοπαθής όγκος, αφαιρούνται οι λεμφαδένες της μασχάλης από την ίδια ή άλλη τομή, για προγνωστικούς και θεραπευτικούς λόγους και ακτινοβολείται ο υπολειπόμενος μαστός, προκειμένου να αποστειρωθεί από πιθανή πολυεστιακή ανάπτυξη της νόσου.

Επειδή τα αποτελέσματα των μεθόδων με διατήρηση του μαστού ήταν ικανοποιητικά, άρχισε η συγκριτική μελέτη με τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμασίες και η συντηρητική στατιστική ανάλυση των παραμέτρων της κάθε θεραπείας (NSABP, Veronesi, Guy's Hospital και άλλοι). Τα αποτελέσματα όλων των τυχαιοποιημένων δοκιμασιών δείχνουν ότι δεν υπάρχει καμιά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο εγχειρητικών μεθόδων. Έτσι, τα τελευταία χρόνια, σύμφωνα με τα αποτελέσματα των μελετών αυτών, αλλά και με την ανάπτυξη του <<screening>> και την ανεύρεση όλο και μικρότερων όγκων, οι ακρωτηριάστηκες μέθοδοι τείνουν προς εξαφάνιση.

Ενδείξεις μαστεκτομίας είναι:

- a) Το κακό κοσμητικό αποτέλεσμα, εάν γίνει διατήρηση του μαστού (πολυκεντρική ανάπτυξη των όγκων, κεντρική ανάπτυξη του όγκου, μεγάλος όγκος με μικρό μαστό, εκτεταμένο in situ καρκίνωμα και άλλα).
- b) Καρκίνος κατά τη διάρκεια της κύησης και
- c) Όταν η γυναίκα είναι επιβαρημένη με BRCA μετάλλαξη, όπου ίσως η ενδεδειγμένη εγχείρηση είναι αμφοτερόπλευρη μαστεκτομία.

Αναλύονται συνοπτικά οι εγχειρητικές μέθοδοι στην αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού:

- a) Ριζική μαστεκτομία: περιγράφη το 1894 από τον Halsted και Meyey και συνίσταται στην en block εξαίρεση του μαστού (αφαιρείται ολόκληρος ο μαζικός αδένας και μαζί το λίπος που συνυπάρχει), των θωρακικών μυών, μείζονος και ελάσσονος μυός και των αδένων της μασχάλης. Η ριζική μαστεκτομία αποτελούσε την κύρια μέθοδο χειρουργικής θεραπείας του καρκίνου του μαστού μέχρι το 1970 περίπου.
- b) Εκτεταμένη ριζική μαστεκτομία: Η εγχείρηση εκτός από τον μαστό, τους μύς και τους μασχαλιαίους λεμφαδένες περιλαμβάνει και την εξαίρεση των αδένων της έσω μαστικής. Λίγοι χειρουργοί την συνιστούν και πολύ λίγες τέτοιες εγχειρήσεις έχουν γίνει μέχρι σήμερα.
- c) Τροποποιημένη ριζική μαστεκτομία: Περιεγράφη από τους Patey και Duson το 1948. Συνίσταται στην εξαίρεση του μαστού, των λεμφαδένων της μασχάλης

και του ελάσσονος θωρακικού μυός, με διατήρηση του μείζονος θωρακικού μυός. Ο Patey και Hadley απέδειξαν αργότερα, ότι το αποτέλεσμα της εγχείρησης ήταν εξίσου καλό με της ριζικής μαστεκτομίας, ενώ το κοσμητικό και λειτουργικό αποτέλεσμα, λόγω της διατήρησης του μυός καλύτερο. Επίσης είναι δυνατό να διατηρηθεί και ο ελάσσονος θωρακικός μυς με καλύτερο ίσως αποτέλεσμα. Η εγχείρηση αυτή αποτελεί την εναλλακτική λύση, εφόσον δεν μπορεί να διατηρηθεί ο μαστός.

- d) Απλή μαστεκτομία: Η εγχείρηση αυτή συνίσταται στην αφαίρεση μόνο του μαστού και όχι των λεμφαδένων ή μυών. Δεν εφαρμόζεται συχνά, παρά μόνο σε ορισμένες ιδιαίτερες περιπτώσεις.
- e) Υποδόρια μαστεκτομία: Συνίσταται στην εξαίρεση του μαζικού αδένου χωρίς το δέρμα και τη θηλή και ακολουθεί τοποθέτηση ενθέματος σιλικόνης. Συνήθως γίνεται αμφοτερόπλευρη κυρίως σε in situ λοβιδιακό καρκίνωμα.
- f) Μερική μαστεκτομία – Καθαρισμός μασχάλης και Ακτινοβολία: Οι επεμβάσεις, που έχουν σκοπό να διατηρήσουν τον μαστό είναι:
 - i. Η ογκεκτομία (1 mm υγιές όριο).
 - ii. Η τμηματεκτομία με εξαίρεση τουλάχιστον στον 2 cm υγιούς βάσης, γύρω από τον όγκο.
 - iii. Η τεταρτεκτομία, που αφαιρείται ολόκληρο το τεταρτημόριο του μαστού που φέρει τον όγκο.

Ο καθαρισμός της μασχάλης συνήθως είναι πλήρης (I, II, III επίπεδα) ή μερικώς (I και II επίπεδο) ή δειγματοληπτικός ή χαμηλός (I επίπεδο). Ο Kinne υποστηρίζει ότι εφόσον οι λεμφαδένες της μασχάλης είναι αρνητικοί, αρκεί ο μερικός (I και II επίπεδο) καθαρισμός, εφόσον όμως είναι διηθημένοι, πρέπει να γίνεται πλήρης (I, II, III επίπεδα) καθαρισμός της μασχάλης.

Η καλύτερη ονομασία που περιλαμβάνει όλες αυτές τις μεθόδους, είναι η μερική μαστεκτομία με καθαρισμό της μασχάλης. Η καλύτερη γνώση της βιολογικής συμπεριφοράς του καρκίνου του μαστού έχει σαν αποτέλεσμα την επιβεβαίωση ότι η εγχείρηση και η ακτινοβολία έχουν σκοπό να ελέγξουν τοπικά τη νόσο, ενώ η επιβίωση και το ελεύθερο νόσου χρονικό διάστημα εξαρτάται ευθέως από την ύπαρξη συστηματικής νόσου (μικρομεταστάσεις), τη στιγμή της προσπάθειας για πρωτογενή θεραπεία.

2.4.2 Ακτινική Θεραπεία

Σημαντικότερη είναι η προσφορά της ιονίζουσας στον τοπικό και περιοχικό έλεγχο του καρκίνου του μαστού σε όλα τα στάδια. Όλες οι χειρουργικές μέθοδοι μπορούν να συνδυαστούν με ακτινοβολία (45).

Ακτινοβολείται η περιοχή του μαστού ή του θωρακικού τοιχώματος, εφόσον έγινε μαστεκτομία και των επιχωρίων λεμφαδένων, εάν χρειάζεται (μασχαλιαίοι υπερκλείδιοι εσωματικοί) με διάφορες τεχνικές και μετά από κατάλληλο σχεδιασμό, με σκοπό να δοθεί μεγαλύτερη δυνατή δόση στο μικρότερο δυνατό πεδίο, με τη μεγαλύτερη ομοιογένεια.

Η ακτινοβολία του μαστού γίνεται με ακτινοβολία εξ αποστάσεως. Η ακτινοβολία αυτή είναι γ από μηχανήματα Καισίου Κοβαλτίου, ακτινοβολία X από γραμμικό επιταχυντή ή ηλεκτρόνια (σωματιδιακή β) από γραμμικό επιταχυντή. Για την ακτινοβολία του μαστού χρησιμοποιείται η τεχνική των εφαπτόμενων πεδίων. Η ασθενής υποβάλλεται σε υπολογιστική αξονική τομογραφία του θώρακος, με τα χέρια περίπου σε ανάταση. Με βάση την αξονική τομογραφία σχεδιάζεται η ακτινοβολητέα περιοχή, που εκτείνεται από την μεσοστερνική γραμμή μέχρι την μέση μασχαλιαία γραμμή. Κατά τον σχεδιασμό της ακτινοθεραπείας υπολογίζονται οι κλίσεις του μηχανήματος για την εφαρμογή των εφαπτόμενων πεδίων, ώστε να προστατεύεται ο πνεύμονας που βρίσκεται κάτω από την ακτινοβολητέα περιοχή, που πρέπει να περιλαμβάνει και το θωρακικό τοίχωμα. Η εφαρμογή πιστοποιείται με εντοπιστική ακτινογραφία που γίνεται στο μηχάνημα την ώρα της θεραπείας. Για να τοποθετούνται τα χέρια πάντα στην ίδια θέση καθ' όλη τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας, σε όλες τις συνεδρίες, αλλά και να βρίσκεται σε αναπαυτική θέση, χρησιμοποιούνται ειδικοί μηχανισμοί στήριξης.

Είναι δυνατό να εφαρμοστεί και ακτινοβολία εξ επαφής με εμφύτευση ραδιενεργού Ιριδίου 192 συνήθως στην περιοχή του όγκου (tumor bead), στις περιπτώσεις που έχει διατηρηθεί ο μαστός. Έτσι η δόση αυξάνεται σημαντικά στο σημείο εκείνο, με αποτέλεσμα την πλήρη αποστείρωση της περιοχής από καρκινικά κύτταρα, χωρίς όμως να βλαφθεί το δέρμα.

2.4.3 Συστηματική Θεραπεία

Ο καρκίνος του μαστού, θεωρείται από πολλούς εξ αρχής συστηματική νόσος και όχι τοπική (υπόθεση κατά Fischer). Επομένως είναι σωστό να εφαρμόζεται κάποια συστηματική θεραπεία είτε προφυλακτική (επί μη εμφανούς νόσου ή μεταστάσεων), είτε θεραπευτική (επί εμφανούς νόσου ή μεταστάσεων) (45).

Η συστηματική αυτή θεραπεία έχει σκοπό να αποστειρώσει την περιφέρεια από καρκινικά κύτταρα και γίνεται κυρίως με ορμονικά σκευάσματα ή κυτταροστατικά φάρμακα. Διάφορες προσπάθειες έχουν γίνει για νέα φάρμακα και νέες μεθόδους συστηματικής θεραπείας, όπως είναι η ανοσοθεραπεία, η ανοσοπροφύλαξη, δέσμευση των αυξητικών παραγόντων και των γονιδίων ή δέσμευση των υποδοχέων των αυξητικών παραγόντων, μονοκλωνικά αντισώματα εναντίον συγκεκριμένων αυξητικών παραγόντων ή μονοκλωνικά αντισώματα συνδεδεμένα με τοξίνες ή φάρμακα, εναντίον των διαφόρων παραγόντων ή ακόμη εμποδίζοντας με φάρμακα τη νεοαγγειογένεση του όγκου.

Όλες οι τελευταίες αυτές μέθοδοι βρίσκονται υπό έρευνα και δεν έχουν αποδειχθεί ότι έχουν κλινική εφαρμογή στη θεραπεία του καρκίνου του μαστού.

2.4.4 Ορμονοθεραπεία

Η περιγραφή κυτταροπλασματικών πρωτεϊνών (υποδοχείς, οι οποίες δεσμεύουν και μεταφέρουν ένα ορισμένο στεροειδές στον πυρήνα του κυττάρου), αποτελεί σημαντικότερη προσφορά στην αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού (45).

Στην προκειμένη περίπτωση υποδοχείς για την οιστριόλη και την προγεστερόνη έχουν μεγαλύτερη κλινική σημασία. Όγκοι, οι οποίοι υποδοχείς για οιστρογόνα, προσφέρονται για ορμονικούς χειρισμούς ιδιαίτερα με ταμοξιφένη, ένα αντιοιστρογόνο, το οποίο δεσμεύει τους υποδοχείς οιστρογόνων και έτσι εμποδίζει τα ενδογενή οιστρογόνα να δράσουν στο καρκινικό κύτταρο. Μελέτες έχουν βρει ότι γυναίκες, οι οποίες υποβάλλονται σε ορμονικό χειρισμό με ταμοξιφένη, έχουν στατιστικώς σημαντικά καλύτερη επιβίωση και ελεύθερο νόσου χρονικό διάστημα, ανεξάρτητα από το αν ήταν προ ή μετεμμηνοπαυσιακές, ανεξάρτητα αν είχαν θετικούς ή αρνητικούς υποδοχείς άλλωστε είναι γνωστό ότι υπάρχει μία ανταπόκριση στην ταμοξιφένη στο 25% των περιπτώσεων με αρνητικούς ορμονικούς υποδοχείς.

2.4.5 Χημειοθεραπεία

Η συστηματική θεραπεία με κυτταροστατικά φάρμακα αποτελεί σημαντικότατο παράγοντα της αύξησης του ποσοστού επιβίωσης των γυναικών με καρκίνο του μαστού και του ελεύθερου νόσου χρονικού διαστήματος. Συνήθως είναι πολυχημειοθεραπεία (συνδυασμός δύο και άνω φαρμάκων) και μπορεί να είναι προφυλακτική ή θεραπευτική (45).

Η προφυλακτική χημειοθεραπεία γίνεται συνήθως σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με όγκο άνω του 1cm, ή σε γυναίκες προ ή μετεμμηνοπαυσιακές με διηθημένους λεμφαδένες. Τα συνήθης σχήματα, τα οποία χορηγούνται, είναι το (Endoxan Methotrexate 5-Fluorouracil: CMF) ή (Endoxan Adriamycin 5-Fluorouracil: CAF), ενώ υπάρχει πληθώρα άλλων σχημάτων, τα οποία εφαρμόζονται ως προφυλακτική χημειοθεραπεία. Τα CMF όμως και το CAF είναι τα πιο γνωστά και καλύτερα διερευνημένα χημειοθεραπευτικά σχήματα.

Στη θεραπευτική χημειοθεραπεία έχει δοκιμαστεί πληθώρα φαρμάκων και σχημάτων, ακόμη και μεταμόσχευση μυελού, με αμφίβολα αποτελέσματα.

Η χημειοθεραπεία αποτελεί μία επίπονη αγωγή, λόγω της διάρκειας και των επιπλοκών και τις αυξημένης νοσηρότητας. Πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα και να γίνεται προσπάθεια να εφαρμοσθεί το 100% της δόσης των φαρμάκων με τον απαραίτητο ποιοτικό έλεγχο προκειμένου να επιτευχθεί το καλύτερο δυνατό αποτέλεσμα με την μικρότερη δυνατή νοσηρότητα.

2.5 Φάρμακα που εμπλέκονται στην Χημειοθεραπεία του Καρκίνου του Μαστού

2.5.1 Ταμοξιφαίνη

Η ταμοξιφαίνη είναι ένας ανταγωνιστής οιστρογόνων, δομικά συγγενής με το συνθετικό οιστρογόνο διαιθυλοστυλβεστρούλη, και αποτελεσματική για τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού που είναι θετικός σε υποδοχείς οιστρογόνων. Η ταμοξιφαίνη έχει ασθενή οιστρογονική δράση (46).

Η ταμοξιφαίνη συνδέεται με τον οιστρογονικό υποδοχέα, αλλά το σύμπλεγμα που προκύπτει δεν είναι παραγωγικό, δηλαδή δεν επιτυγχάνει να ενεργοποιήσει τα γονίδια που ανταποκρίνονται στα οιστρογόνα. Έτσι, δεν προκαλείται σύνθεση RNA, με αποτέλεσμα να εξαντληθούν οι υποδοχείς των οιστρογόνων και να καταστέλλεται η

αυξητική ενέργεια της φυσικής ορμόνης και άλλων αυξητικών παραγόντων. [Σημείωση: τα οιστρογόνα ανταγωνίζονται την ταμοξιφαίνη, επομένως το φάρμακο δεν είναι αποτελεσματικό σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες λόγω μεγάλων ποσοτήτων οιστρογόνων.] Η δράση της ταμοξιφένης δε συσχετίζεται με καμία συγκεκριμένη φάση του κυτταρικού κύκλου.

Η ανθεκτικότητα οφείλεται είτε σε ελαττωμένη συγγένεια για το υποδοχέα, είτε σε μειωμένο αριθμό υποδοχέων είτε, τέλος, σε διαταραχή της λειτουργίας του υποδοχέα.

Η κλινική χρήση της ταμοξιφένης περιορίζεται στη θεραπεία των οιστρογονοεξαρτώμενων καρκίνων του μαστού.

Η ταμοξιφένη είναι αποτελεσματική όταν χορηγείται από το στόμα. Μεταβολίζεται εν μέρει στο ήπαρ. Μερικοί μεταβολίτες της δρουν ως ανταγωνιστές, ενώ άλλοι ως αγωνιστές. Τόσο το μητρικό φάρμακο όσο και οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται κυρίως με τη χολή στα κόπρανα.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της ταμοξιφένης είναι παρόμοιες με αυτές των φυσικών οιστρογόνων, δηλαδή εξάψεις, ναυτία, έμετος, εξάνθημα, κολπική αιμορραγία και έκκριση (λόγω ασθενούς οιστρογονικής δράσης του φαρμάκου και μερικών μεταβολιτών του). Μπορεί επίσης να εμφανιστεί υπερασβεστιαμία που καθιστά αναγκαία τη διακοπή του φαρμάκου. Εάν ο όγκος έχει δώσει οστικές μεταστάσεις, ταμοξιφένη είναι επίσης δυνατόν να αυξήσει τον πόνο. Η ταμοξιφένη μπορεί να προκαλέσει καρκίνο του ενδομητρίου.

Η ταμοξιφένη ελαττώνει τη συγκέντρωση της LDL χοληστερόλης και προάγει την ασβέστωση των οστών. Γι' αυτούς του λόγους, διερευνάται η πιθανή προστατευτική της δράσης εναντίον των καρδιοπαθειών και της οστεοπόρωσης.

Σε έρευνα που δημοσιεύθηκε στο Journal of the National Cancer Institute (Ιούλιος 2002) οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι γυναίκες που έπαιρναν ταμοξιφένη παρουσίασαν 45% λιγότερα κρούσματα καρκίνου του μαστού από μια ομάδα γυναικών που έπαιρνε ένα ψευδοφάρμακο (placebo). Το φάρμακο ήταν αποτελεσματικό σε όλες τις ηλικιακές ομάδες.

Όμως, η ταμοξιφένη μπορεί επίσης να επιφέρει το θάνατο σε γυναίκες άνω των 50 ετών. Ενώ ο αριθμός των νέων κρουσμάτων καρκίνου του μαστού μειώθηκε στο μισό, σχεδόν διπλασιάστηκε ο αριθμός νέων κρουσμάτων καρκίνου της μήτρας. Οι γυναίκες άνω των 50 είναι επίσης πιθανόν να εμφανίσουν θρομβώσεις του αίματος στα πόδια, οι οποίες μπορούν να φτάσουν μέχρι τους πνεύμονες, απειλώντας τη ζωή τους.

Η ισχυρότερη επίκριση για αυτή την έρευνα είναι ότι οι ερευνητές δεν περίμεναν αρκετά για να καθορίσουν αν το φάρμακο στην πραγματικότητα προλάμβανε τον θάνατο.

Μερικοί εκφράζουν φόβους ότι το φάρμακο μπορεί να καθυστερεί την εμφάνιση του καρκίνου, αλλά δεν τον προλαμβάνει ολοκληρωτικά. Η ταμοξιφένη έχει το επιπλέον όφελος ότι διατηρεί τα οστά πιο δυνατά αλλά δεν προλαμβάνει το έμφραγμα (όπως η θεραπεία ορμονικής αντικατάστασης). Οι γυναίκες που συμμετείχαν στην έρευνα έπαιρναν 10 mgr δύο φορές ημερησίως. Η ταμοξιφένη δεν έχει πάρει επίσημη έγκριση από τον Αμερικανικό Οργανισμό Τροφών και Φαρμάκων (FDA) ως φάρμακο για την πρόληψη του καρκίνου. Ακόμα κι έτσι, ο αριθμός των γυναικών στην Αμερική που προκρίθηκαν για να λάβουν μέρος στην κυβερνητική έρευνα ήταν μικρός. Μόνο 27 στις 1.000 στην ηλικία των 40, και 93 στις 1.000 στην ηλικία των 50. Προς το παρόν, ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων δεν συνιστά ταμοξιφένη στις γυναίκες, εκτός εάν λαμβάνουν μέρος σε κάποιο κλινικό πείραμα. Ταυτόχρονη λήψη ταμοξιφένης και συμπληρωμάτων ασβεστίου, μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο υπερασβεστιαϊμίας. Τα συμπληρώματα πρέπει να αποφεύγονται.

Η ταμοξιφαίνη μπορεί να προκαλέσει καρκίνο;

Η ταμοξιφαίνη χρησιμοποιείται εδώ και πάνω από 25 χρόνια για την θεραπεία του καρκίνου του μαστού. Μελέτες έχουν δείξει ότι το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει μια σειρά άλλων σοβαρών προβλημάτων, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του ενδομητρίου (Journal of Clinical Pathology). Οι κύριες παρενέργειες που σημειώνονται στην έρευνα αφορούν μέχρι τώρα το ενδομήτριο. Οι περισσότερες μελέτες έχουν γίνει σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, επειδή είναι πιθανότερο να πάσχουν από καρκίνο του μαστού και να πάρουν ταμοξιφαίνη. Η έρευνα παρουσιάζει αυξημένη πυκνότητα στο ενδομήτριο των γυναικών που παίρνουν το φάρμακο σε μακροπρόθεσμη βάση. Επίσης, παρουσιάζονται στο ενδομήτριο πολύποδες, κύστες καθώς και άλλες ανωμαλίες που είναι παράγοντες κινδύνου για τον καρκίνο. Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η εμφάνιση του καρκίνου του ενδομητρίου διπλασιάστηκε σχεδόν στις γυναίκες εκείνες που έπαιρναν το φάρμακο για ένα έως δύο έτη, ενώ τετραπλασιάστηκε για εκείνες που έπαιρναν το φάρμακο για πενταετή περίοδο. Η παρατεταμένη χρήση ταμοξιφένης έχει ενοχοποιηθεί επίσης για κύστες στις ωοθήκες.

Και αυτό αποδεικνύεται με τα υψηλά επίπεδα οιστρογόνων, παρά το γεγονός ότι το φάρμακο είναι γνωστό ως "αντι-οιστρογόνο" και δρα για να μειώσει τον καρκίνο του μαστού με τη μείωση των επιπέδων οιστρογόνων.

2.5.2 Ραλοξιφαίνη

Η ραλοξιφαίνη και η ταμοξιφαίνη δρουν μέσω των υποδοχέων των οιστρογόνων. Η ραλοξιφαίνη έχει τόσο συναγωνιστική όσο και ανταγωνιστική δράση στους οιστρογονικούς υποδοχείς. Η χρήση της στην κλινική πράξη βασίζεται στη δυνατότητά της να μειώνει την οστική απορρόφηση και τον ρυθμό μεταβολισμού των οστών. Ωστόσο, αντίθετα από ότι συμβαίνει με τα οιστρογόνα και την ταμοξιφαίνη, η ραλοξιφαίνη έχει μικρή ή και καμία δράση στο ενδομήτριο και για το λόγο αυτό θεωρείται ότι μπορεί να μην προδιαθέτει στην εμφάνιση καρκίνου του ενδομητρίου. Η ραλοξιφαίνη μειώνει το επίπεδο της ολικής χοληστερόλης και της LDL, δεν έχει όμως επίδραση στα επίπεδα της HDL και των τριγλυκεριδίων. Δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί αν αυτή η δράση της έχει ως αποτέλεσμα την προστασία από τον κίνδυνο της καρδιαγγειακής νόσου. Έχει αναφερθεί αύξηση του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου. Έχει αναφερθεί αύξηση του κινδύνου θρομβοεμβολικών επεισοδίων με τη χρήση της ραλοξιφαίνης. Προς το παρόν η χρήση της έχει εγκριθεί μόνο για την πρόληψη της οστεοπόρωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Η ραλοξιφαίνη μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού (και συγκεκριμένα την εμφάνιση όγκων πλουσίων σε υποδοχείς οιστρογόνων (46).

Όταν η ραλοξιφαίνη χορηγείται εύκολα από το πεπτικό σύστημα και κατά την πρώτη δίοδο της από το ήπαρ μετατρέπεται ταχέως στη συζευγμένη με γλυκουρονίδια μορφή της. Συνδέεται με πρωτεΐνες του πλάσματος σε ποσοστό μεγαλύτερο του 95% αλλά δεν έχουν μέχρι τώρα αναφερθεί αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα που θα μπορούσαν να οφείλονται στον υψηλό αυτό βαθμό σύνδεσής της. Τόσο η αρχική ουσία όσο και οι μεταβολίτες της εμφανίζονται εντεροηπατικό κύκλο. Η σημαντικότερη οδός αποβολής της είναι μέσω της χολής στα κόπρανα.

Όπως συμβαίνει και με τα οιστρογόνα και την ταμοξιφαίνη, η χρήση της ραλοξιφαίνης συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, πνευμονικής εμβολής και θρόμβωσης της κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδούς. Η ταυτόχρονη χορήγηση χολεστυραμίνης μπορεί να μειώσει την απορρόφηση της

ραλοξιφαίνης κατά 60%, επομένως αυτά τα δύο φάρμακα δεν θα πρέπει να συγχωρηγούνται. Επίσης, σε μία μελέτη διαπιστώθηκε μείωση κατά 10% του χρόνου προθρομβίνης σε ασθενείς υπό αγωγή με βαρφαρίνη όταν τους χορηγήθηκε και ραλοξιφαίνη. Επομένως θα ήταν σκόπιμη η στενότερη παρακολούθηση του χρόνου προθρομβίνης σε τέτοιους ασθενείς.

Σήμερα, 10.000 γυναίκες σε όλο τον κόσμο συμμετέχουν σε μία έρευνα για τη ραλοξιφίνη, που σχεδιάστηκε για να αποτιμήσει το ρόλο της στην πρόληψη των καρδιαγγειακών ασθενειών και του καρκίνου του μαστού. Σε μία ανοιχτή συνάντηση του Αμερικανικού Οργανισμού Τροφίμων και Φαρμάκων το Νοέμβριο του 1997, οι ερευνητές παρουσίασαν τα πρώτα στοιχεία που έδειχναν μείωση της επικινδυνότητας εμφάνισης καρκίνου του μαστού κατά 77% στις γυναίκες που έπαιρναν το φάρμακο μόνο για 18 μήνες. Οι γιατροί που διεξήγαγαν τα κλινικά πειράματα αναφέρουν ότι τα στοιχεία 30 μηνών είναι ακόμα καλύτερα· το ποσοστό πλησιάζει το 90%. Ο *Dr Brian Walsh*, του Πανεπιστημίου του Χάρβαρντ, αναφέρει ότι τα τελικά αποτελέσματα θα μας φέρουν στα πρόθυρα μιας έκρηξης στην πρόληψη του καρκίνου του μαστού.

Παρενέργειες και Κίνδυνοι

Η ραλοξιφαίνη δεν αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου της μήτρας, ακόμα και μετά από 39 μήνες χρήσης. Ο λόγος είναι ότι η ραλοξιφαίνη είναι ένα «επιλεκτικό» οιστρογόνο, που αναστέλλει τη δράση, των οιστρογόνων στη μήτρα και στο στήθος. Ωστόσο, έχει θετική επίδραση στην καρδιά και στα οστά. Ο μεγαλύτερος κίνδυνος με τη ραλοξιφαίνη είναι οι θρομβώσεις του αίματος, αλλά αυτό το ρίσκο είναι το ίδιο που πρέπει να περιμένουν όσες γυναίκες κάνουν θεραπεία ορμονικής αντικατάστασης.

Όταν το Εθνικό Αντικαρκινικό Ινστιτούτο ξεκίνησε το πείραμα του, η ταμοξιφαίνη ήταν ο μόνος διαθέσιμος αναστολέας του υποδοχέα οιστρογόνων. Οι περισσότεροι ερευνητές λένε πώς αν τα πειράματα ξεκινούσαν σήμερα, θα επιλεγόταν ένας καινούριος αναστολέας, κατά πάσα πιθανότητα η ραλοξιφαίνη.

Για ποιους ενδείκνυται η ραλοξιφίνη;

Οι γυναίκες που βρίσκονται στο στάδιο μετά την εμμηνόπαυση, οι οποίες διατρέχουν, υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού και οστεοπόρωσης, αλλά δε θέλουν να διακινδυνεύσουν να κάνουν μια θεραπεία ορμονικής αντικατάστασης.

Είναι εγκεκριμένη από τον Αμερικανικό Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων ως φάρμακο προληπτικό της οστεοπόρωσης κι έχει ένα πρόσθετο όφελος, την πρόληψη του καρκίνου του μαστού. Μια έρευνα του Πανεπιστημίου της Καλιφόρνια έδειξε ότι είναι ασφαλές και στις νεότερες γυναίκες, αλλά ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων προειδοποιεί ότι η ραλοξιφαίνη δεν είναι εγκεκριμένη να χρησιμοποιείται από νεότερες γυναίκες.

2.5.3 Σισπλατίνη

Η σισπλατίνη είναι αντικαρκινικό φάρμακο που ανήκει στην τάξη των ρυθμιστικών συμπλόκων του λευκόχρυσου. Η σισπλατίνη έχει συνεργική κυτταροτοξικότητα με την ακτινοβολία και άλλα χημειοθεραπευτικά φάρμακα (46).

Η σισπλατίνη έχει παρόμοιες δράσεις με τους αλκυλιούντες παράγοντες. Στο πλούσιο σε χλωριούχα περιβάλλον του πλάσματος, η σισπλατίνη παραμένει σε ουδέτερη μορφή, με την οποία εισέρχεται στο κύτταρο και συνδέεται με το N⁷ της γουανίνης του DNA, σχηματίζοντας γέφυρες εντός και μεταξύ των ελίκων του. Η επακόλουθη κυτταροτοξική βλάβη αναστέλλει τη σύνθεση τόσο του DNA όσο και του RNA. Η σισπλατίνη μπορεί να συνδεθεί με πρωτεΐνες και με άλλες ενώσεις που περιέχουν ομάδες SH. Η κυτταροτοξικότητα μπορεί να λάβει χώρα σε οποιοδήποτε στάδιο του κυτταρικού κύκλου, όμως, το κύτταρο είναι πιο ευπαθές στη δράση αυτών των φαρμάκων όταν είναι σε φάση G₁ και S.

Η ευαισθησία για τη σισπλατίνη ελαττώνεται αν τα κύτταρα διαθέτουν υψηλά επίπεδα γλουταθειόνης, αν το DNA επιδιορθώνεται γρήγορα ή αν επάγεται η μεταλλοθειονίνη (μία πρωτεΐνη πλούσια σε ομάδες SH).

Η σισπλατίνη χρησιμοποιείται ευρέως στη θεραπεία συμπαγών όγκων και χορηγείται ενδοφλεβίως μέσα σε φυσιολογικό ορό. Μπορεί επίσης να χορηγηθεί ενδοπεριτοναϊκά για καρκίνο των ωοθηκών. Περισσότερο από το 90% της σισπλατίνης δεσμεύεται από πρωτεΐνες του πλάσματος. Οι υψηλότερες συγκεντρώσεις

ανευρίσκονται στα κύτταρα του ήπατος, του νεφρού του εντέρου, των όρχεων και των ωοθηκών, αλλά μικρή μόνο ποσότητα του φαρμάκου διεισδύει στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY). Ο νεφρός είναι η βασική οδός αποβολής.

Μία ώρα μετά τη χορήγηση της σισπλατίνης εμφανίζεται σοβαρός και επίμονος εμετός, που μπορεί να συνεχιστεί μέχρι και επί πέντε μέρες. Η προφυλακτική χορήγηση αντιεμετικών φαρμάκων είναι συνήθως χρήσιμη. Η βασική τοξική ενέργεια που θέτει όρια στη δοσολογία είναι η νεφροτοξικότητα, που αφορά το άπω εσπειραμένο σωληνάριο και τους αθροιστικούς πόρους. Αυτή μπορεί να περιοριστεί με εντατική ενυδάτωση και πρόκληση διούρησης. Η υπομαγνησισαιμία και η υπασβεστιασμία εμφανίζονται συνήθως ταυτόχρονα, είναι σημαντικό να διορθώνεται πρώτα η συγκέντρωση του μαγνησίου. Η σισπλατίνη ως χημειοθεραπευτικός παράγοντας έχει συσχετισθεί με την εμφάνιση οξείας υπομαγνησισαιμίας κυρίως μετά τον τρίτο χημειοθεραπευτικό κύκλο. Το μαγνήσιο ευρισκόμενο κυρίως ενδοκυττάρια δεν αντιπροσωπεύεται αξιόπιστα από τα επίπεδα μαγνησίου του πλάσματος και γι' αυτό στις μετρήσεις πρέπει να χρησιμοποιείται το ενδοκυττάρια αποθηκευμένο μαγνήσιο των ερυθροκυττάρων. Εκτός από την απώλεια μαγνησίου μέσω της νεφρικής οδού, ο μεταβολισμός του μαγνησίου επηρεάζεται λόγω της σισπλατίνης και σε ενδοκυττάρια επίπεδο. Προς αποφυγή εμφάνισης υπομαγνησισαιμίας μεταξύ των κύκλων χημειοθεραπείας με σισπλατίνη, έχει προταθεί η από του στόματος χορήγηση συμπληρωμάτων μαγνησίου (47). Άλλες τοξικές ενέργειες είναι: ωτοτοξικότητα με βαρηκοΐα στις υψηλές συχνότητες και εμβοές, ελαφριά καταστολή του μυελού των οστών, κάποιου βαθμού νευροτοξικότητα, που χαρακτηρίζεται από υπεραισθησίες και απώλεια της ιδιοδεκτικής αισθητικότητας και αντιδράσεις υπερευαισθησίας που κυμαίνονται από εξανθήματα έως αναφυλαξία. Οι ασθενείς που λαμβάνουν παράλληλα αμινογλυκοσίδες διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο, νεφροτοξικότητας και ωτοτοξικότητας.

Ελλείψεις θρεπτικών συστατικών που οφείλονται σε φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται στη χημειοθεραπεία του καρκίνου.

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη χημειοθεραπεία του καρκίνου μπορεί να επηρεάσουν τη διατροφική κατάσταση του ασθενή. Η χημειοθεραπεία μπορεί να προκαλέσει ελλείψεις σε θρεπτικά συστατικά με τους παρακάτω μηχανισμούς:

Με άμεση τοξική δράση των κυτταροτοξικών φαρμάκων στα επιθηλιακά κύτταρα του εντερικού τοιχώματος. Τα φάρμακα αυτά καταστρέφουν την απορροφητική επιφάνεια του εντερικού σωλήνα, με αποτέλεσμα την μειωμένη απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών.

Η καταστροφή κυττάρων του εντερικού σωλήνα δημιουργεί φλεγμονή στο βλεννογόνο του εντέρου, κάτι το οποίο φαίνεται και από την στοματική κοιλότητα από τη δημιουργούμενη στοματίτιδα. Στους ασθενείς αυτούς οι ιστοί του γαστρεντερικού σωλήνα γίνονται τραχείς, και ευερέθιστοι στα πεπτικά ένζυμα, τα οξέα του στομάχου καθώς και στις δύσπεπτες τροφές. Έτσι πολλές φορές η διατροφή του ασθενούς είναι μια επίπονη διαδικασία. Ο ασθενής αποφεύγει τη λήψη φαγητού με αποτέλεσμα να δημιουργηθούν ελλείψεις σε διάφορα θρεπτικά συστατικά.

Ναυτία και έμετος. Αυτή η κατάσταση μπορεί να επιφέρει ελάττωση της όρεξης του ασθενή με αποτέλεσμα την ανεπάρκεια θρεπτικών συστατικών. Πολλοί ασθενείς δυσκολεύονται να λάβουν τροφή, όταν αισθάνονται ναυτία και φοβούνται μια ενδεχόμενη κατάσταση εμετού.

Διάρροια. Η χρόνια διάρροια προκαλεί ανεπάρκεια σε θρεπτικά συστατικά λόγω της ταχείας κένωσης του εντέρου, η οποία προκαλεί μειωμένη απορρόφηση θρεπτικών συστατικών.

Ανισορροπία ή καταστροφή στην εντερική μικροβιακή χλωρίδα του οργανισμού. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την μειωμένη απορρόφηση και πέψη των τροφών, καθώς και τη δημιουργία αερίων στο έντερο, φούσκωμα, διάρροια ή δυσκοιλιότητα.

Οι παραπάνω καταστάσεις οδηγούν πολλούς ασθενείς στη μειωμένη λήψη τροφής, ώστε να ανακουφιστούν ή να αποφύγουν τον πόνο, τη ναυτία ή τον εμετό. Έτσι ο οργανισμός και ιδιαίτερα το ανοσοποιητικό σύστημα αποδυναμώνεται, και η διαδικασία θεραπείας καθυστερεί. Παράλληλα με τους παραπάνω μηχανισμούς, υπάρχουν και κάποια συγκεκριμένα στοιχεία που σχετίζονται με ορισμένα

γαστρεντερικά προβλήματα. Για παράδειγμα, η βινχριστίνη (ουσία που χρησιμοποιείται σαν αντινεοπλασματικός παράγοντας), μπορεί να προκαλέσει δυσκοιλιότητα ή δυσλειτουργία του εντέρου μέσω ενός νευροτοξικού μηχανισμού. Πολλές έρευνες αναφέρουν ότι η συμπληρωματική χορήγηση γλουταμίνης μπορεί να επιταχύνει τη διαδικασία αποκατάστασης των κατεστραμμένων ιστών του γαστρεντερικού σωλήνα των ασθενών που βρίσκονται σε χημειοθεραπεία.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

3.1 Καρκίνος του μαστού και σύσταση σώματος

3.1.1 Θνησιμότητα και BIA

Ιστορικά η διατροφική κατάσταση έχει αξιολογηθεί με διάφορα μέτρα, συμπεριλαμβανομένων ανθρωπομετρικές (π.χ. αλλαγή βάρους, περίμετρος, δερματοπτυχές) και εργαστηριακές μετρήσεις (λευκωματίνη ορού, δοκιμασίες τρανσφερρίνης και μελέτες ισοζύγιο αζώτου). Οι ανθρωπομετρικές μέθοδοι δεν είναι ιδανικές για τον καθορισμό μιας κλινικής κατάστασης επειδή είναι χρονοβόρες και απαιτούν καλά εκπαιδευμένο προσωπικό. Μερικά από τα αντικειμενικά των μετρήσεων, όπως η λευκωματίνη ορού είναι πιθανόν να επηρεάζεται από πολλούς μη διατροφικούς παράγοντες. Ένα, λιγότερο κοινό εργαλείο για την αξιολόγηση της σύστασης του σώματος και της διατροφικής κατάστασης, που ονομάζεται βιοηλεκτρική εμπέδηση (BIA), μπορεί να δώσει λύση σε ορισμένες από αυτές τις προκλήσεις. Το BIA είναι μια εύκολη στη χρήση, μη επεμβατική μέθοδος και μπορεί να αναπαραχθεί ως τεχνική για να αξιολογήσουμε τις αλλαγές στη σύνθεση του σώματος μας. Το BIA έχει επικυρωθεί για την αξιολόγηση της σύστασης του σώματος και της διατροφικής κατάστασης σε διάφορους πληθυσμούς ασθενών συμπεριλαμβανομένου και του καρκίνου (μέτρα την αντίσταση του σώματος (R), η οποία διαφέρει και είναι μεγαλύτερη στα οστά και το λιπώδη ιστό λόγω μειωμένης περιεκτικότητας σε νερό και ηλεκτρολύτες). Η γωνία φάσης αντικατοπτρίζει τις σχετικές συνεισφορές των υγρών και τις κυτταρικές μεμβράνες του ανθρώπινου σώματος. Εξ ορισμού, γωνία φάσης που σχετίζεται θετικά με την αντίσταση και αρνητικά με την αντοχή. Οι κάτω γωνίες φάσης δείχνουν κυτταρικό θάνατο ή μειωμένη ακεραιότητα των κυττάρων, ενώ η υψηλές γωνίες φάσης δείχνουν μεγάλες ποσότητες άθικτης μεμβράνης των κυττάρων. Γωνία φάσης έχει βρεθεί να είναι ένας προγνωστικός δείκτης σε αρκετές κλινικές καταστάσεις και σε κάποιες μορφές του καρκίνου. Σε μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε στις ΗΠΑ,

αξιολογήθηκε τη σύνδεση μεταξύ BIA- γωνίας φάσης με την επιβίωση σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού. Η σχέση όμως, μεταξύ BIA- γωνία φάσης και η επιβίωση των ασθενών με καρκίνο του μαστού βρέθηκε να είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού. Διατροφικές παρεμβάσεις που στοχεύουν στη βελτίωση της γωνίας φάσης θα μπορούσαν δυνητικά να οδηγήσουν σε βελτίωση της επιβίωσης σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού.(48)

3.1.2 Σύσταση σώματος

Λαμβάνοντας υπόψη ότι πολλές μελέτες κοινωνικών ομάδων τις περιπτώσεις του μετεμμηνοπαυσιακού καρκίνου του μαστού έχουν βρει θετικές ενώσεις με τον ΔΜΣ, χωρίς όμως να ξέρουμε αν είναι η σχέση αυτή μεταξύ μη λιπώδης μάζας, ή η διανομή της λιπώδους μάζας, (όπως κεντρική κατανομή του λίπους). Μόνο σε λίγες μελέτες ομάδων ανέφεραν συμπεράσματα όσο αφορά την κεντρική παχυσαρκία. Επίσης, είναι αβέβαιο κατά πόσον οποιαδήποτε σχέση με τα στοιχεία του μέγεθος του σώματος και της σύνθεσης ενδέχεται να περιορίζεται σε μια συγκεκριμένη υποομάδα όγκου, παραδείγματος χάριν, από την κατάσταση του υποδοχέα οιστρογόνου (ER) και του υποδοχέα της προγεστερόνης (PR) την ποιότητα ή το στάδιο. Ο κίνδυνος καρκίνου του μαστού φαίνεται να συνδέεται με αυξημένο σωματικό μέγεθος που δεν είναι ομοιόμορφο σε όλη τη διάρκεια της ζωής μιας γυναίκας. Για παράδειγμα, βαρύτερες γυναίκες έχουν μειωμένο κίνδυνο σε προεμμηνοπαυσιακή περίοδο. Το σημείο στο οποίο η σύνδεση μεταξύ της αύξησης του μεγέθους σώματος και αλλαγές του καρκίνου του μαστού από το να είναι προστατευτική ή να είναι επιζήμια είναι ακόμα αβέβαιη. Θα μπορούσε να συμβεί στην εμμηνόπαυση, ή κάποια στιγμή πριν ή μετά την εμμηνόπαυση, ενώ μπορεί επίσης να υπάρχει μια ενδιάμεση περίοδο. Σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, οι κυκλοφορία οιστρογόνων και προγεστερόνης παράγεται σε μεγάλο βαθμό από τις ωοθήκες. Μετά την εμμηνόπαυση, όταν ωοθηκική παραγωγή ορμονών έχει σταματήσει, τα οιστρογόνα είναι κατά κύριο λόγο σε τοπικό επίπεδο, παράγονται από τη δραστηριότητα αρωματάσης στο λιπώδη ιστό. Έτσι, για τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ο αριθμός των ετών από την εμμηνόπαυση είναι μια εύλογη εκτίμηση του χρόνου. Σε μια προοπτική μελέτη γυναικών ηλικίας 27 με 75, έγιναν μετρήσεις σώματος τις λιπώδους μάζας και τις άλιπης μάζας σώματος που υπολογίζεται από BIA, και η κεντρική παχυσαρκία από την περίμετρο μέσης. Μεταξύ 13.598 γυναίκες ακολούθησαν κατά μέσο όρο για 9,1 έτη, με 357 επεμβατικούς καρκίνους του μαστού που είχαν διαπιστωθεί μέσω του μητρώου καρκίνου του πληθυσμού. Στοιχεία ελήφθησαν για

την κατάσταση σε υποδοχείς οιστρογόνων και προγεστερόνης, την ποιότητα, και το στάδιο. Στα αποτελέσματα, δεν υπήρχε καμία σύνδεση με τον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού πριν από 15 χρόνια μετά την εμμηνόπαυση. Περίπου 15 χρόνια μετά την εμμηνόπαυση, ο κίνδυνος αυξάνεται ραγδαία και παρέμεινε υψηλός. Υπήρξαν κάποια στοιχεία ότι αυτή η ένωση μπορεί να είναι ισχυρότερη για θετικό υποδοχέα οιστρογόνου, αλλά δεν απόδειξε ότι διαφέρει από το στάδιο (49).

Ειπώθηκε ότι το κοιλιακό λίπος, το οποίο αξιολογείται από την περιφέρεια μέσης και (WHR), τα οποία μπορούν να συσχετιστούν καλύτερα με το μεταβολικό μηχανισμό της παχυσαρκίας που συμμετέχει στην καρκινογένεση του στήθους. Ωστόσο, οι περισσότερες μελέτες σχετικά με αυτούς τους δείκτες παρήγαγαν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Η κοιλιακή παχυσαρκία είναι πιθανό να σχετίζονται θετικά με τον καρκίνο του μαστού μετά την εμμηνόπαυση, αυτό όμως δεν φαίνεται να προμηνύει τις προεμμηνόπαυσιακές γυναίκες για κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Σε μια μετα-ανάλυση, η αύξηση του κινδύνου καρκίνου του μαστού συσχετίστηκε με κοιλιακή παχυσαρκία, η οποία αξιολογείται από WHR, ανεξάρτητα από το καθεστώς εμμηνόπαυσης. Η παχυσαρκία επηρεάζει μεταβολικούς και ορμονικούς μηχανισμούς και είναι επίσης όλο και πιο διαδεδομένη στις δυτικές κοινωνίες (54).

3.2 Παχυσαρκία και καρκίνος του μαστού

Η παχυσαρκία είναι η δεύτερη συχνότερη αιτία θανάτων και ένα μεγάλο ποσοστό αυτών των θανάτων οφείλεται στον συνδυασμό με τον καρκίνο. Παχύσαρκα άτομα έχουν περίπου 1,5 με 3,5 φορές αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης καρκίνου του μαστού σε μετεμμηνόπαυσιακές, καρκίνου του ενδομητρίου, του παχέος εντέρου και των νεφρών σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογικό βάρος. Έχει υπολογιστεί ότι μεταξύ 15 και 45% αυτών των καρκίνων μπορεί να αποδοθεί σε υπέρβαρα άτομα ($\Delta\text{ΜΣ } 25,0\text{-}29,9 \text{ kg / m}^2$) και παχυσαρκία και στην Ευρώπη.(50)

Οι παχύσαρκες γυναίκες έχουν υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας για τον καρκίνο του μαστού από ό, τι αυτές με κανονικό βάρος. Οι παχύσαρκες είναι λιγότερο πιθανό να αναφέρουν ότι κάνουν την εξέταση της μαστογραφίας. Όπως ξέρουμε διάφοροι ψυχοκοινωνικοί παράγοντες έχουν αποδειχθεί να συμβάλλουν σε διαφορές έλεγχου του βάρους. Έτσι, έκτος από τις κοινωνικές διακρίσεις, οι ασθενείς με παχυσαρκία μπορεί να αντιμετωπίσουν προκαταλήψεις και με το ιατρό τους, η οποία με τη σειρά της μπορεί να

οδηγήσει σε κακή σχέση ασθενή-γιατρού καθώς και κακής επικοινωνίας και χαμηλά ποσοστά ελέγχου. Αν και έγκαιρη διάγνωση μέσω μαστογραφία μπορεί να μειώσει τους θανάτους από καρκίνο του μαστού κατά 20% έως 39%. Ωστόσο, η επίδραση του βάρους στην αυτό-εικόνα φαίνεται να ποικίλλει από φυλή σε φυλή, φαίνεται πως το φαινόμενο αυτό το έχουν περισσότερο οι λευκές γυναίκες παρά οι μαύρες. Όμως αυτό θέλει περισσότερη διερεύνηση διότι δεν ξέρουμε με σαφήνεια και αν υπάρχει διαφορά και στον τύπο του καρκίνου και στις φυλές. Σύμφωνα με μια έρευνα βρέθηκε πως μεταξύ των λευκών γυναικών αυτές με χαμηλό ΔΜΣ υποβάλλονταν σε εξέταση μαστογραφίας αντίθετα με αυτές που ανήκαν στην κατηγορία της παχυσαρκίας. Ενώ, αυτή η διαφορά δεν παρατηρήθηκε μεταξύ των μαύρων γυναικών.(51)

Μια σύνθετη σχέση με την παχυσαρκία έχει παρατηρηθεί σε πολλές από τις επιδημιολογικές μελέτες για τον καρκίνο του μαστού που πραγματοποιούνται στις δυτικές χώρες. Όσο αυξάνεται η παχυσαρκία, αυξάνεται επίσης και ο κίνδυνος σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, αλλά μειώνεται σε νεότερες, προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Αν και δεν υπάρχει σαφής σχέση με την παχυσαρκία παρατηρήθηκε ότι στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, (55-64 ετών), ο κίνδυνος ήταν 40% υψηλότερος μεταξύ των γυναικών με ($29\text{kg}/\text{m}^2$) σε σχέση με αυτές ($<21\text{kg}/\text{m}^2$). Σε μια άλλη μελέτη, η οποία περιελάμβανε μόνο μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (55-69 ετών), ο κίνδυνος ήταν αυξημένο κατά 50% μεταξύ των γυναικών στο υψηλότερο πεμπτημόριο λίπους ($30,7\text{kg}/\text{m}^2$) σε σχέση με τις γυναίκες στο κατώτερο πεμπτημόριο ($22,9\text{kg}/\text{m}^2$), η ανάλυση αυτή περιορίζεται σε γυναίκες που δεν έχουν οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού. Ενώ, στις παχύσαρκες γυναίκες με οικογενειακό ιστορικό, έχουμε μια εντυπωσιακή αύξηση του κινδύνου. Μια αντίστροφη σχέση μεταξύ παχυσαρκίας και του καρκίνου του μαστού φαίνεται στις νεότερες γυναίκες. Όμως πολλές είναι και οι μελέτες που δείχνουν πως τα ποσοστά εμφάνισης καρκίνου του μαστού αυξάνονται σταθερά με την παχυσαρκία μεταξύ και των προεμμηνοπαυσιακών και μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών. Οι περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες του καρκίνου του μαστού έχουν χρησιμοποιήσει μόνο το ενήλικο βάρος ως μέτρο. Ωστόσο, σε πολλές γυναίκες, το βάρος τους κυμαίνεται κατά τη διάρκεια της ενήλικης ζωής και το λίπος μπορεί να επηρεάζει διαφορετικά και στα διάφορα στάδια της καρκινογένεσης. Φαίνεται πως η πρόσφατη εναποθέτηση του λίπους επηρεάζει περισσότερο τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού (55).

Περαιτέρω μελέτες θα χρειαστούν για να προσδιορισθεί με σαφήνεια η σύνδεση μεταξύ WHR και τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού, ιδιαίτερα πριν την εμμηνόπαυση. Οι τιμές του βάρους και του ΔΜΣ ήταν αντιστρόφως ανάλογες με το προεμμηνόπαυσιακό κίνδυνο καρκίνου του μαστού, με σημαντικές αρνητικές τάσεις (τάση $P < 0,05$), αντίστοιχα, και για το τέταρτο τεταρτημόριο του βάρους και ΔΜΣ σε σύγκριση με το πρώτο τεταρτημόριο. Χρησιμοποιώντας την κατηγοριοποίηση του ΔΜΣ, παρατηρήσαμε ένα σχετικό κίνδυνο RR 0,26, κατά τη σύγκριση των γυναικών με ΔΜΣ μεγαλύτερο από 30 kg/m^2 με τις γυναίκες με ΔΜΣ μεταξύ $18,5$ και 25 kg/m^2 . Ενώ σε κάποιες μελέτες δεν παρατηρείται καμία μεταβολή στον κίνδυνο καρκίνου του μαστού με την αύξηση WHR. Φαίνεται πώς η εμμηνόπαυση είναι ένα σημείο καμπής για τη σχέση μεταξύ ανθρωπομετρικών μετρήσεων και τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Το βάρος, ο ΔΜΣ, η περίμετρος θώρακα - μέσης και WHR ήταν αρνητικά συσχετισμένα με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού μεταξύ προεμμηνόπαυσιακές γυναικών, ενώ περίμετρος θώρακα - μέσης συνδέονται θετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού για τις μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες. Ενώ δεν παρουσιάζεται σε κάποιες μελέτες καμία τροποποίηση στα αποτελέσματα αυτά από τη χρήση HT (54).

Σε μια άλλη έρευνα που εξέτασε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση εξετάζοντας την σχέση του λίπους και την αλλαγή του βάρους στην ενήλικη ζωή με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Μεταξύ 99.039 μετεμμηνόπαυσιακών γυναικών που πήραν μέρος από το 1996 παρουσιάστηκαν 2.111 περιπτώσεις καρκίνου του μαστού το 2000. Η έρευνα συμπέρανε ότι η αύξηση του βάρους σε όλη την ενηλικίωση συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο για τις μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες που δεν έκαναν χρήση HT.(52)

3.3 Τρόπος ζωής

Το υπερβολικό βάρος κατά την περίοδο πριν από τη διάγνωση του καρκίνου του μαστού φαίνεται ιδιαίτερα κρίσιμο, σύμφωνα με τις ουσιαστικές ενδείξεις ότι η παχυσαρκία κατά τη στιγμή της διάγνωσης του καρκίνου του μαστού συνδέεται με αυξημένη πιθανότητα επανάληψης και μειωμένο χρόνο επιβίωσης. Αύξηση του σωματικού βάρους των ενηλίκων έχει ως συνέπεια αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού στις ηλικιωμένες, μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες. Σε διάφορες μελέτες, οι γυναίκες με αυξημένη εναπόθεση λίπους στην κοιλιά, ή κεντρική παχυσαρκία, είχαν επίσης αυξημένο κίνδυνο μετά την εμμηνόπαυση. Αυτά τα μοντέλα δείχνουν ότι ο τρόπος ζωής που οδηγεί σε θετικό ενεργειακό ισοζύγιο εμπλέκονται στην αιτιολογία της ασθένειας αυτής και ότι η

υπερκατανάλωση ενέργειας και η μειωμένη σωματική δραστηριότητα μπορεί να είναι μια ιδιαίτερη επιρροή.

Σύμφωνα με μελέτη, που διεξήχθη μεταξύ των γυναικών της Κίνας, της Ιαπωνίας και των Φιλιππίνων (ηλικίας 20 με 55 ετών) και ζούσαν σε πολιτείες των ΗΠΑ, είχε ως στόχο να επωφεληθεί από την ποικιλομορφία του τρόπου ζωής και του κινδύνου καρκίνου του μαστού σε αυτούς τους πληθυσμούς των μεταναστών. Τα ποσοστά εμφάνισης καρκίνου του μαστού είναι ιστορικά τέσσερις με επτά φορές μεγαλύτερα στις Ηνωμένες Πολιτείες και πολλές άλλες δυτικές χώρες από ό,τι στην Ασία. Όταν γυναίκες από την Κίνα, Ιαπωνία ή Φιλιππίνες μεταναστεύουν στις Ηνωμένες Πολιτείες, ο κίνδυνος του καρκίνου του μαστού αυξάνεται κατά τη διάρκεια αρκετών γενεών και φθάνει αυτόν των λευκών γυναικών τις ΗΠΑ. Εντός πληθυσμό της μελέτης αυτής, αποδείχτηκε ότι έχουμε μία κλίση σε έξι φορές περισσότερο για τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού από αυτόν της μετανάστευσης, συγκρίσιμες με τις διεθνείς διαφορές στα ποσοστά εμφάνισης καρκίνου του μαστού (54).

Αρκετές μελέτες έχουν διερευνήσει τη σχέση μεταξύ διατροφής, σωματικής άσκησης, παχυσαρκίας και επιβίωσης στον καρκίνο του μαστού. Σε μια προοπτική μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε 1.490 γυναίκες που είχε γίνει διάγνωση και θεραπεία για το πρόωρο στάδιο καρκίνου του μαστού μεταξύ 1991 και 2000. Βασιζόμενη στην ανάλυση αυτή, η μείωση της θνησιμότητας σχετιζόταν ασθενώς με την υψηλότερη κατανάλωση λαχανικών και φρούτων, αυξημένη φυσική δραστηριότητα, και τον δείκτη μάζας σώματος που δεν ήταν ούτε χαμηλός ($<20\text{kg/m}^2$) αλλά ούτε στην κατηγορία της παχύσαρκιας ($>30\text{kg/m}^2$). Μια άλλη μελέτη εξέτασε την επίδραση της διατροφής, συμπεριλαμβάνοντας τις προσλήψεις του διαιτητικού λίπους (ποσοστό της ενέργειας), φυτικών ινών, λαχανικών, φρούτων, και τα ιχνοστοιχεία (φυλλικό οξύ, καροτενοειδή, καθώς και βιταμίνη C) για τη συνολική επιβίωση σε 516 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες όπου, διαγνώστηκαν με καρκίνο του μαστού. Σε πολυπαραγοντική ανάλυση, η αναλογία κινδύνου θανάτου στο υψηλότερο τεταρτημόριο σε σύγκριση με το χαμηλότερο των συνολικών λιπαρών, φυτικών ινών, λαχανικών και φρούτων ήταν RR 3,12-, 0,48-, 0,57 και 0,63. Η μελέτη ανέφερε ότι το υπερβολικό βάρος ή η παχυσαρκία μπορεί να επηρεάσει την διάρκεια της επιβίωσης και την ποιότητα της ζωής. (48)

Πολυάριθμες μελέτες έχουν εξετάσει τη σχέση μεταξύ σωματικού βάρους, διατροφικών παράγοντες, φυσικής δραστηριότητας και τον κίνδυνο για πρωτοπαθή καρκίνο του μαστού. Σχετικά λίγες μελέτες, ωστόσο, έχουν εξετάσει τις ενώσεις μεταξύ αυτών των θεμάτων και την επανεμφάνιση της νόσου και τη θεραπεία του πρωτογενούς

όγκου. Σήμερα, τρεις τομείς της εστίασης είναι ενεργή για την διερεύνηση των επιζώντων του καρκίνου του μαστού: το σωματικό βάρος, τη σύνθεση διατροφής και τη σωματική δραστηριότητα με ιδιαίτερη έμφαση στον κίνδυνο για υποτροπή, την επιβίωση και την ποιότητα ζωής. Αυξημένο σωματικό βάρος ή ΔΜΣ (Δείκτης Μάζας Σώματος), κατά τη διάγνωση βρέθηκε να είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για επαναλαμβανόμενες νόσους εκ των οποίων και του καρκίνου του μαστού, μειωμένη επιβίωση, ή και τα δύο. Συνολικά η παχυσαρκία έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζει αρνητικά και την πρόγνωση του. Ο κατάλληλος έλεγχος του βάρους μπορεί να είναι ιδιαίτερα επωφελής για τους επιζώντες του καρκίνου του μαστού. Επιβιώσαντες καρκίνου του μαστού θα πρέπει να ενθαρρύνονται να επιτευχθεί και να διατηρηθεί ένα υγιές βάρος. Περιορισμός πρόσληψη λίπους μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο υποτροπής του καρκίνου του μαστού. Αύξηση της κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών φαίνεται να έχει πιθανές ευεργετικές επιδράσεις κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία. Μέχρι σήμερα, η σωματική άσκηση, μετά τη διάγνωση του καρκίνου του μαστού έχει διαπιστωθεί ότι μειώνει τον κίνδυνο του θανάτου. Το μεγαλύτερο όφελος εμφανίστηκε στις γυναίκες όπου είχαν μια φυσική δραστηριότητα 3-5 ώρες την εβδομάδα κατά μέσο όρο ρυθμό περπάτημα. Ασφαλής απώλεια βάρους με αυξημένη φυσική δραστηριότητα και την υγιεινή επιλογή τροφίμων θα πρέπει να ενθαρρυνθούν για τις γυναίκες επιβιώσαντες καρκίνου του μαστού με κανονικό, υπέρβαρο βάρος ή και στην κατηγορία της παχυσαρκίας, ώστε να βελτιωθεί η επιβίωση και την ποιότητα ζωής.(53)

Σύμφωνα με μεγάλες έρευνες όπως οι παρακάτω:

- 1) Η (HEAL) μελέτη που έχει εγγραφεί 1.185 ασθενείς με καρκίνο του μαστού και που συσχέτισε την επίδραση παραγόντων όπως το σωματικό βάρος, η σωματική δραστηριότητα και διατροφή για πρόγνωση.
- 2) Η (SBSS) που αποτελείται από 2.236 κινέζοι γυναίκες με καρκίνο του μαστού και συλλέγει πληροφορίες σχετικά με τον τρόπο ζωής τους παράγοντες που συνδέονται με τον καρκίνο του μαστού.
- 3) Η (WHEL) υγιεινή διατροφή των Γυναικών και διαβίωση η οποία εξέτασε την αποτελεσματικότητα της υψηλής πρόσληψης λαχανικών, χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά διατροφή, τη μείωση των πρόσθετων με τον καρκίνο του μαστού και των πρόωρων θανάτων στις γυναίκες με τα αρχικά στάδια διηθητικού καρκίνου του μαστού (εντός 4 ετών

από τη διάγνωση) σε 3.088 γυναίκες με εντατική παρέμβαση στην διατροφή και με μια ομάδα σύγκρισης.

4) Η(WINS) Μελέτη Παρέμβασης στην Διατροφή των Γυναικών, μια τυχαιοποιημένη, προοπτική κλινική δοκιμή σε 2.437 γυναίκες χειρουργημένες που βρίσκονταν στα αρχικά στάδια του καρκίνου του μαστού, που λαμβάνουν συμβατική θεραπεία, σε μια διαιτητική ομάδα παρέμβασης λαμβάνουν ένα πρόγραμμα της εξατομικευμένης διδασκαλίας για μείωση του συνολικής πρόσληψης λίπους μέσω της διατροφής ή της ομάδας ελέγχου με ελάχιστες διατροφικές συμβουλές. Η διαιτητική παρέμβαση στοχεύει να μειώσει το ποσοστό των θερμίδων με το 15% της συνήθους πρόσληψη διατηρώντας παράλληλα θρεπτική επάρκεια.

Καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι οι αλλαγές του τρόπου ζωής μετά τη συνήθη θεραπεία του καρκίνου του μαστού συνιστάται (αν και επιστημονικά στοιχεία εξακολουθεί να είναι ανεπαρκής για ορισμένες έρευνες από ασυνέπεια όσον αφορά τα διαθέσιμα στοιχεία). Οι αλλαγές αυτές περιλαμβάνουν τη σωματική άσκηση, τον έλεγχο του βάρους, την υψηλή κατανάλωση φρούτων και λαχανικών, μείωση της διατροφικής πρόσληψης λίπους, καθώς και την μείωση κατανάλωση αλκοόλ ιδιαίτερα σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Οι αλλαγές αυτές αποτελούν μια στρατηγική πρόληψης για επανεμφάνιση καρκίνου του μαστού αλλά και μείωσης του κινδύνου για εμφάνιση του καρκίνου του μαστού (54).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

4.1 Τροφές και πρόληψη του καρκίνου του μαστού

Οι παραδοσιακές μέθοδοι αντιμετώπισης του καρκίνου είναι: η χειρουργική επέμβαση, η χημειοθεραπεία, η ακτινοβολία και η βιολογική θεραπεία. Σήμερα, εμφανίζεται μία νέα, σημαντική μέθοδος η χημειοπρόληψη. Η χημειοπρόληψη έχει εστιάσει την προσοχή της στο να προλαμβάνουμε τον καρκίνο, πριν καν αναπτυχθεί, ή να τον αντιμετωπίσουμε σε προ-κλινικό στάδιο. Εξαιτίας των καθημερινών μας συνηθειών, έχουμε την τάση να παραβλέπουμε την ικανότητα των τροφών να λειτουργούν ως «φάρμακα». Ωστόσο, είναι αποδεδειγμένο ότι οι τροφές βοηθούν με πολλούς τρόπους στην αντιμετώπιση της ανάπτυξης του καρκίνου.

Υπάρχουν αρκετά στοιχεία που δείχνουν ότι η διατροφή και ο τρόπος ζωής μπορεί να τροποποιήσει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου, όπως συμβαίνει για πολλές άλλες

χρόνιες παθήσεις. Αυτό μπορεί να είναι μέσω άμεσης δράσης για το ανοσοποιητικό σύστημα, είτε με την ενίσχυση ή την καταστολή, καθώς και για την ανάπτυξη του όγκου δια μέσου της διαφοροποίησης της έκφρασης των γονιδίων ή με αντιοξειδωτική δράση. Προστατευτικά αποτελέσματα μπορούν να επιτευχθούν με επαρκή πρόσληψη βιταμινών Α και C, β-καροτένιο, το σελήνιο και ω-3 λιπαρά οξέα, μεταξύ άλλων, ενώ οι αρνητικές επιπτώσεις εντοπίζονται κυρίως με υψηλή πρόσληψη ω-6 και κορεσμένα λιπαρά οξέα. Οι προστατευτικές επιδράσεις που παρατηρήθηκαν καλύτερα όταν κατάλληλη διατροφή και τον τρόπο ζωής είναι παρόντες μαζί. Όσον αφορά το θεραπευτικό ρόλο της διατροφής στον καρκίνο, έχει παρατηρηθεί ότι η χρήση των προ- ή μετεγχειρητική εντερική ή παρεντερική διατροφή μπορεί να βελτιώσει τα ποσοστά επιβίωσης των ασθενών και την ποιότητα της ζωής. (55).

Μια ανασκόπηση των επιδημιολογικών και πειραματικών δεδομένων δείχνουν ότι η διαιτητική τροποποίηση έχει μια θέση στην πρόληψη του καρκίνου του μαστού. Αυτό πρέπει να εξεταστεί σε τρία επίπεδα τις διατροφικές συστάσεις για τον γενικό πληθυσμό, τη διαιτητική παρέμβαση στη διαχείριση των γυναικών με υψηλό κίνδυνο για καρκίνο του μαστού, καθώς και ο τρόπος για την διαιτητική αγωγή. Το σχήμα αυτό αποσκοπεί στη μείωση του κινδύνου υποτροπής μετά την πρωτοβάθμια επεξεργασία του καρκίνου του μαστού και η δευτερογενής την πρόληψη. Με βάση τα σημερινά στοιχεία, μέσω των τροφών προσέγγιση για την πρόληψη του καρκίνου του μαστού θα πρέπει να περιλαμβάνει και τον έλεγχο του βάρους. Φαίνεται πως η μείωση της διαιτητική πρόσληψη λίπους σε περίπου 20% του συνόλου των λιπαρών ουσιών, και την αύξηση της κατανάλωσης φυτικών ινών σε 25-30g/ημέρα έχει θετικά αποτελέσματα. Περαιτέρω μελέτες έδειξαν ότι ρόλο παίζει και η ποιοτική σύνθεση του διαιτητικού λίπους, καθώς και τη φύση των φυτικών ινών (56).

Διατροφικές οδηγίες συνιστούν την κατανάλωση δημητριακών ολικής άλεσης και ολόκληρων των σπόρων για την πρόληψη του καρκίνου. Επιδημιολογικές μελέτες διαπιστώνουν ότι δημητριακά ολικής αλέσεως και ολόκληρων σπόρων δρουν προστατευτικά ενάντια στον καρκίνο, ιδίως στον καρκίνο του γαστρεντερικού συστήματος, όπως ο γαστρικός και του παχέος εντέρου, επίσης σε ορμονικά εξαρτώμενους καρκίνους, συμπεριλαμβανομένου του μαστού και του προστάτη.(57)

Αν και η επίδραση της διατροφής στον κίνδυνο καρκίνου του μαστού είναι το επίκεντρο πολλών επιδημιολογικών μελετών τα τελευταία έτη, μόνο το αλκοόλ, το υπερβολικό βάρος και αύξηση του σωματικού βάρους έχουν δείξει συνεπή και ισχυρή θετική ένωση με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Οι λόγοι για την έλλειψη

των ενώσεων μεταξύ διατροφής και τη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού μπορεί να είναι πολλοί: δυσκολία εκτίμησης της πρόσληψης, σφάλμα μέτρησης, το χρονοδιάγραμμα έκθεσης του τρόπου διατροφής, τα τρόφιμα όπως τα φρούτα και τα λαχανικά μπορούν επίσης να περιέχουν καρκινογόνες ουσίες, οι διαφορές στα χαρακτηριστικά των όγκων ή η διατροφική αλληλεπίδραση των γονιδίων. (78)

Δεν απουσιάζουν όμως και αυτές οι μελέτες που υποστηρίζουν πως υπάρχουν κάποιες συσχετίσεις μεταξύ της διατροφής και καρκίνου του μαστού. Όπως θα δούμε παρακάτω υπάρχουν κάποια τρόφιμα που μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης ή της επανεμφάνισης κάποιου όγκου στον μαστικό αδένα.

4.2 Φυτοοιστρογόνα

Τα φυτοοιστρογόνα ανήκουν στην ευρύτερη ομάδα των πολυφαινολών, μια μεγάλη ομάδα ενώσεων με ένα ή περισσότερα υδροξύλια απευθείας συνδεδεμένα σε έναν ή περισσότερους αρωματικούς ή / και ετεροκυκλικούς δακτυλίους.

Τα φυτοοιστρογόνα δρουν ως ένα φυσικό οιστρογόνο από φυτικές τροφές (όσπρια και σπόροι κυρίως) που έχουν συσχετιστεί με την μείωση του κινδύνου για καρκίνου του μαστού (γενικώς στους ορμονοεξαρτώμενους καρκίνους) καθώς και για την ισχυρή αντιοξειδωτική τους δράση και ιδιαίτερα στις γυναίκες της Ασίας. Τα φυτοοιστρογόνα έχουν χημική δομή παρόμοια με εκείνη της 17β-οιστραδιόλη, μπορούν να ανταγωνιστούν με οιστρογόνα στην πρόσδεση με τους υποδοχείς των οιστρογόνων (ERs) και με τον τρόπο αυτό, μπορούν να λειτουργήσουν ως αδύναμοι αγωνιστές οιστρογόνων ή ως ανταγωνιστές. Ως, εκ τούτου, τα φυτοοιστρογόνα έχει ειπωθεί ότι έχουν την τάση να συμπεριφέρονται σαν επιλεκτικοί ρυθμιστές με τους υποδοχείς του οιστρογόνου (SERMs) και να διαδραματίζει ένα ρόλο στην χημειοπρόληψη του καρκίνου του μαστού. Σε *in vitro* πειραματικές μελέτες, τα αποτελέσματα από τον προστατευτικό ρόλο των φυτοοιστρογόνων για τον καρκίνο του μαστού επίσης ποικίλλουν ανάλογα με το περιβάλλον και την ορμονική κατάσταση των υποδοχέων. Επιπλέον, υπάρχουν στοιχεία από μελέτες παρατήρησης του ανθρώπου που τα φυτοοιστρογόνα μπορούν να διαφοροποιούν τα επίπεδα ορμονών και έκφραση ER. (58)

Τα φυτοοιστρογόνα που έχουν συσχετιστεί για την μείωση του καρκίνου του μαστού είναι κυρίως οι ισοφλαβόνες, λιγνάνες (lignans) και κουμεστάνες (coumestans). (78)

Σε μια μελέτη ο Adiercreutz και τους συνεργάτες του, αποδεικνύει ότι αυτές οι ουσίες στην διατροφή (λιγνάνες, φυτικές ετεροκυκλικές φαινόλες, ισοφλαβόνες)

μπορούν να επηρεάσουν τον μεταβολισμό των ορμονών φύλου σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και έτσι να αναστείλουν τον μεταβολισμό των καρκινικών κυττάρων ανταγωνιζόμενα με τα οιστρογόνα για τους υποδοχείς οιστρογόνων. (59)

4.2.1 Φλαβονοειδή

Τα φλαβονοειδή είναι μια σημαντική κατηγορία φαινολικών ενώσεων στην οποία συμπεριλαμβάνονται οι φλαβανόλες (κατεχίνες), οι φλανβονόλες, οι φλανόνες, οι φλαβανόνες, οι ισοφλαβόνες και άλλες. Τα φλαβονοειδή είναι μια ομάδα πάνω από 4.000 πολυφαινολικών ενώσεων που εμφανίζονται φυσικά σε φρούτα, λαχανικά, και ποτών φυτικής προέλευσης. Η χημική δομή τους αποτελείται από δυο αρωματικούς δακτυλίους συνδεδεμένους μέσω τριών ατόμων άνθρακα. Τα φλαβονοειδή βρίσκονται στα φυτά ακόμη και σε σπέρματα των φυτών, ελαιούχους καρπούς (φυστίκια), στη σόγια και στα προϊόντα της.

Στην σχέση των φλαβονοειδών με τον καρκίνο του μαστού, έχουμε ιδιαίτερο ενδιαφέρον οι αναλύσεις που έχουν γίνει για τα προϊόντα της σόγιας. Για την μέτρηση της πρόσληψης των ισοφλαβονοειδών έχει γίνει κατά βάση με την μέτρηση από την απέκκριση τους στα ούρα. Σε ασιατικό πληθυσμό με υψηλή κατανάλωση σόγιας, έχουν συμπεράνει μια αντίστροφη σχέση με τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Άλλες μελέτες, όμως που διεξήχθησαν σε μη-ασιατικούς πληθυσμούς με περιορισμένη πρόσληψη δεν επιβεβαιώνουν τα αποτελέσματα αυτά. Σε πολυάριθμες εργαστηριακές μελέτες, τα φλαβονοειδή έχουν αποδείξει την ικανότητά τους να αναστέλλουν την δραστηριότητα του ενζύμου της αρωματάσης και επομένως την μείωση βιοσύνθεσης οιστρογόνων και τα κυκλοφορούντα επίπεδα οιστρογόνων, αναστέλλουν τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων του όγκου και αναστέλλει τον σχηματισμό των αντιδράσεων του οξυγόνου, τα οποία είναι όλα μηχανισμοί που επηρεάζουν την ανάπτυξη του καρκίνου του μαστού.(60)

Σε μια μεγάλη μελέτη ασθενών μαρτύρων για τον καρκίνο του μαστού που διεξάγονταν στην Ιταλία μεταξύ 1991 και 1994, πήραν μέρος 2.569 γυναίκες με επιβεβαιωμένο ιστολογικά καρκίνο του μαστού, καθώς και 2.588 έλεγχοι. Διαπιστώθηκε ότι η υψηλή πρόσληψη των φλαβόνων είχε σχετικό κίνδυνο (OR=0,81, για το υψηλότερο σε σχέση με το κατώτατο πεμπτημόριο) και των φλαβονοειδών (OR=0,80). Δεν βρέθηκε σημαντική συσχέτιση για άλλα φλαβονοειδή (flavones),

συμπεριλαμβανομένης φλαβανόνες (OR=0.95), flavan-3-ols (OR= 0,86), ανθοκυανιδίνες (OR=1,09), καθώς και για τις ισοφλαβόνες (OR= 1.05). (61,62)

Σε μια ελληνική έρευνα ασθενών μαρτύρων με 820 περιπτώσεις με καρκίνο του μαστού και 1.548 ελέγχους βρέθηκε μια ισχυρά αρνητική συσχέτιση των φλαβονοειδών (flavones) και του καρκίνου του μαστού. Για μια ημερήσια πρόσληψη 0,5mg η σχετικός κίνδυνος ήταν 0,87. Αυτή η αντίστροφη σχέση είναι συμβατή και μπορεί να εξηγήσει την αντιστροφή ένωση του καρκίνου του μαστού με την κατανάλωση λαχανικών, ιδιαίτερα αυτή των φυλλώδη λαχανικών. Δεν υπήρχε καμία σύνδεση μεταξύ του κινδύνου καρκίνου του μαστού με φλαβανόνες, flavan-3-OLS, φλαβονοειδή, ανθοκυανιδίνες και ισοφλαβόνες όπως βλέπουμε και στις δυο παραπάνω έρευνες που έγιναν στην Ιταλία.(63)

Στις ΗΠΑ σε μια έρευνα ασθενών μαρτύρων όπου συμμετείχαν συνολικά, 1.434 περιπτώσεις καρκίνου του μαστού και 1.440 ελέγχους συσχετίστηκε η πρόσληψη των φλαβονοειδών με την μείωση του καρκίνου του μαστού και ιδιαίτερα έντονη ήταν μεταξύ μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών για φλαβονοειδή (λόγος των πιθανοτήτων (OR) $\frac{1}{4}$ 0,54, διάστημα εμπιστοσύνης 95% (CI): 0,40, 0,73), φλαβόνες (OR $\frac{1}{4}$ 0,61, 95% CI: 0,45, 0,83), flavan-3-ols (H $\frac{1}{4}$ 0,74, 95% CI: 0,55, 0,99), και λιγνάνες (OR $\frac{1}{4}$ 0,69, 95% CI: 0,51, 0,94). Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η πρόσληψη του φλαβονοειδή, φλαβόνες, flavan-3-OLS, και λιγνάνες σχετίζεται με μείωση του κινδύνου για συμβάν μετεμμηνοπαυσιακού καρκίνου του μαστού. Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι οι γυναίκες των ΗΠΑ μπορούν να καταναλώσουν επαρκή ποσότητα φλαβονοειδών για να επωφεληθούν από την μέθοδο της χημειοπρόσληψης.(60)

Οι ισοφλαβόνες υπάρχουν σε αφθονία στα όσπρια, όπως η σόγια και τα ρεβίθια, είναι επίσης στον τομέα των σιτηρών, των σπόρων και φρούτων (σε πορτοκάλια και γκρέιπφρουτ), όπου έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλει την ανάπτυξη των ανθρώπινων κύτταρων του καρκίνου μαστού.(64)

Τα τελευταία χρόνια συμπυκνώματα σόγιας που προκύπτουν με εκχύλιση με διαλύτη είναι διαθέσιμα, με περιεκτικότητες μέχρι και 50% ισοφλαβόνες. Η κύρια εφαρμογή τους είναι η παραγωγή τροφίμων με βελτιωμένα επίπεδα ισοφλαβόνων, αλλά με μηδαμινή επίδραση στη γεύση, στην ποιότητα ή την τεχνολογική λειτουργία. Ωστόσο, παρά τα σημαντικά τεχνολογικά πλεονεκτήματα των συμπληρωμάτων και υπερσυμπληρωμάτων σόγιας ως πηγών των φυτοιστρογόνων τα εν λόγω παρασκευάσματα έχουν βρει μικρή εφαρμογή στα Ευρωπαϊκά τρόφιμα μέχρι σήμερα. Αυτό μπορεί να οφείλεται εν μέρει στην Ευρώπη για να διασφαλίζονται, όσο το

δυνατόν οι θετικές επιδράσεις των τροφίμων στην υγεία των καταναλωτών. Επιπρόσθετα, η νομοθεσία ορισμένων χωρών απαγορεύει την προσθήκη θρεπτικών ουσιών ή συστατικών όπως είναι τα συμπυκνώματα ισοφλαβονών στα τρόφιμα.

4.2.2 Σόγια

Η σόγια και τα παράγωγα αυτής εμφανίζονται να παίζουν σημαντικό ρόλο στην πρόληψη του καρκίνου. Πολλά φυτοχημικά συστατικά της σόγιας έχει αναφερθεί να έχουν προστατευτικό ρόλο στην πρόληψη του καρκίνου, ιδιαίτερα στον καρκίνο του μαστού. Οι περισσότερες μελέτες με παράγωγα της σόγιας έχουν εστιάσει στην γενιστεΐνη, η οποία είναι μια πολύ ενεργή ένωση σε σχέση με τις ισοφλαβόνες. Οι περισσότερες από αυτές τις μελέτες έχουν γίνει ή σε κυτταρικό επίπεδο ή σε ζώα. Εντούτοις, έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές επιδημιολογικές μελέτες, οι οποίες δείχνουν ότι η αυξημένη κατανάλωση σόγιας και προϊόντων αυτής συνδέεται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Η σόγια έχει, επίσης, χρησιμοποιηθεί και σαν «εξήγηση» για τις διαφορές στο φαινόμενο του καρκίνου του μαστού ανάμεσα στις Ασιάτισσες και τις γυναίκες της Αμερικής, αφού η διατροφή των πρώτων είναι πλούσια σε σόγια και στα προϊόντα της. Ο Wu και οι συνεργάτες του πρόσφατα διεξήγαγαν μια μελέτη για τον καρκίνο του μαστού σε γυναίκες τις Ασίας. Η ανάλυση τους σύγκρινε την κατανάλωση σόγιας στην ενήλικη ζωή (που βασίζεται κυρίως στην κατανάλωση tofu) των γυναικών και στις δύο ομάδες. Ο κίνδυνος για καρκίνο του μαστού ήταν μικρότερος όσο αυξανόταν η συχνότητα κατανάλωσης σόγιας (tofu) ανάλογα με την ηλικία, το μορφωτικό και κοινωνικό επίπεδο και το ιστορικό μετανάστευσης. Η προστατευτική επίδραση της πρόσληψης σόγιας παρατηρήθηκε τόσο σε γυναίκες πριν όσο και μετά την εμμηνόπαυση (65,66). Στοιχεία που περιέχονται στη σόγια, όπως το φυτικό οξύ και αναστολείς της πρωτεάσης έχουν δείξει ανάπτυξη των ανασταλτικών ιδιοτήτων. Η σόγια είναι πλούσια σε ισοφλαβίνες οι οποίες μετατρέπονται στο έντερο σε ενώσεις με αντιπολλαπλασιαστικές ιδιότητες. Περιέχει γενιστεΐνη, όπου έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλει την ανάπτυξη των διαφόρων όγκων σε ζώα συμπεριλαμβανομένου του μαστού, του προστάτη, του παχέως εντέρου, της ουροδόχου κύστης, του ήπατος, των πνευμόνων και καρκίνο του δέρματος. Ένα γραμμάριο σόγια περιλαμβάνει 1mg γενιστεΐνη και δαιδζεΐνη. Στην περίπτωση των όγκων του μαστού, η γενιστεΐνη αναστέλλει την ανάπτυξη των καρκινογόνων που προκαλούνται από τον καρκίνο του μαστού σε ενήλικες και προεφηβική ηλικίας αρουραίους. Επιπλέον, αναστέλλουν την

ανάπτυξη πρόσθετων όγκων που συχνά εμφανίζονται μετά την εκτομή του κύριου όγκου του μαστού. Η γενιστεΐνη σε υψηλές συγκεντρώσεις αναστέλλει την ανάπτυξη των θετικών υποδοχέων στα ανθρώπινα κύτταρα καρκίνου του μαστού, αν και σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις η ανάπτυξη διεγείρεται. Ωστόσο, αντιοξειδωτικές ιδιότητες της γενιστεΐνης μπορεί επίσης να συμβάλλουν στη προστασία για καρκίνο του μαστού παγώνοντας τις ορμόνες, ώστε να μην μπορούν να συνδεθούν και να γίνουν καρκινογόνα κύτταρα. Η πρωτεΐνη σόγιας είναι παρούσα σε περισσότερο από το ήμισυ των προϊόντων (τροφίμων) στα σούπερ μάρκετ των Δυτικών χωρών και η χρήση της αυξάνεται. Παρά το γεγονός αυτό, η πρόσληψη του δυτικού πληθυσμού σε ισοφλαβόνες είναι ακόμη λιγότερο από 5 mg ημερησίως σε σύγκριση με 20 με 80 mg αυτήν του ασιατικού. Μια μελέτη ασθενών μαρτύρων σε γυναίκες στη Σιγκαπούρη βρέθηκε μια αντίστροφη σχέση μεταξύ του κινδύνου καρκίνου του μαστού και της πρόσληψης πρωτεΐνων σόγιας σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, αλλά πιο πρόσφατη κινέζικη μελέτη δεν έδειξε τέτοια σύνδεση. Οι ισοφλαβόνες θεωρούνται ότι ανταγωνίζονται με την οιστραδιόλη δεσμεύοντας τους υποδοχείς των οιστρογόνων, καθώς και η παρατεταμένη έκθεση μειώνει την ανταπόκριση των καρκινικών κυττάρων σε ερεθίσματα των οιστρογόνων.

Μια πρόσφατη μελέτη σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες αναφέρει ότι η χορήγηση συμπληρωμάτων γάλακτος σόγιας με ημερήσια πρόσληψη ισοφλαβόνων πάνω από 200 mg για ένα μήνα προκάλεσε μείωση των επιπέδων της οιστραδιόλης ορού, όπου η διάρκεια του ήταν δύο έως και τρεις μήνες μετά τη απόσυρση της σόγιας. Αντίθετα, μελέτη σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες αναφέρει ότι τα συμπληρώματα σόγιας με 45 mg ημερησίως ισοφλαβόνων προκάλεσε αύξηση των επιπέδων της οιστραδιόλης.(64)

Σε μια μετα-ανάλυση απο 8 επιδημιολογικές μελέτες που διεξήχθησαν σε πληθυσμούς της Ασίας σχετικά με την πλήρη εκτίμηση της διατροφικής έκθεσης στη σόγια και βρέθηκε σταδιακή μείωση του κινδύνου καρκίνου του μαστού με την αύξηση της πρόσληψη σόγιας. Σε σύγκριση με τη χαμηλότερη πρόσληψη σόγιας (<5 mg/d ισοφλαβόνες), ο κίνδυνος καρκίνου του μαστού μειώθηκε σημαντικά κατά 12% σε συνδυασμό με μέτρια κατανάλωση (10 mg /d ισοφλαβόνες) και 29% σε σχέση με υψηλή πρόσληψη (20 mg/d ισοφλαβόνες). Ενώ μια άλλη μελέτη όπου συσχετίστηκαν οι επιπτώσεις των δύο διατροφικών παραγόντων (κατανάλωση σόγιας και πράσινου τσαγιού) με την πυκνότητα της μαστογραφίας, που είναι ένας εδραιωμένος βιοδείκτης για τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Έγιναν μαστογραφίες και διαιτητική εκτίμηση

με ερωτηματολόγια συχνότητας τροφίμων σε 3.315 γυναίκες στη Σιγκαπούρη. Η PMD είναι ο λόγος της πυκνής περιοχής προς τη συνολική έκταση του μαστού. Τα αποτελέσματα ήταν ότι οι καταναλωτές με χαμηλότερη πρόσληψη σόγιας (1ο μέχρι 3ο τεταρτημόριο 21,9% έναντι 19,4% PMD) από ό, τι στο 4ο τεταρτημόριο. Στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που ανέφεραν πολύ υψηλή πρόσληψη σόγιας (4ο τεταρτημόριο) σε σύγκριση με τα άτομα με λιγότερη κατανάλωση σόγιας υπήρχε μία σύνδεση. (67)

Περαιτέρω μελέτες απαιτούνται για να διερευνήσει την επίδραση των ισοφλαβόνων στον προστατευτικό ρόλο τους στο καρκίνο του μαστού. Υπάρχουν, όμως αρκετές αποδείξεις που δείχνουν ότι η πρόσληψη πρωτεΐνης σόγιας ως συμπληρωματική θεραπεία μετά από μία χειρουργική επέμβαση για τον πρώιμο καρκίνο του μαστού λειτουργεί θετικά. Δεν είναι μόνο μία δίαιτα που περιέχει συμπληρώματα σόγιας τα οποία είναι απόλυτα ασφαλή και εύγευστα, αλλά επιπλέον ικανοποιεί την επιθυμία πολλών ασθενών να χρησιμοποιήσουν μια φυσική θεραπεία και πως οι ίδιοι παίζουν ενεργό ρόλο στον αγώνα τους κατά της νόσου. (64)

4.2.3 Λιγνάνες

Οι λιγνάνες, οι οποίες παράγονται στο κόλον μετά από την επεξεργασία των τροφών, μπορεί να παίζουν σημαντικό ρόλο στην προστασία από τον καρκίνο. Έχει αποδειχθεί ότι ο λιναρόσπορος παράγει την μεγαλύτερη ποσότητα αυτών των προστατευτικών λιγνάνων μέσω βακτηριακής ζύμωσης στο κόλον, και σαν τέτοιος, έχει καθιερωθεί τα τελευταία χρόνια σαν προστατευτική έναντι του καρκίνου πηγή φυτικών ινών. Αν και δεν υπάρχουν ισχυρές συσχετίσεις ότι οι λιγνάνες μπορούν να μειώσουν τον κίνδυνο για καρκίνο, πολλές από αυτές έχει αποδειχθεί ότι διαθέτουν αντιμιτωτικές, αντιοξειδωτικές και αντιοιστρογονικές ιδιότητες. Πρόσφατα, έχει αποδειχθεί ότι η απορρόφηση του λιναρόσπορου ρυθμίζει τον έμμηνο κύκλο, με πιθανή συνάφεια στην μείωση του κινδύνου για καρκίνο του μαστού. Ωστόσο, χρειαζόμαστε περαιτέρω γνώσεις όσον αφορά, για παράδειγμα, την ποσότητα, το χρονοδιάγραμμα της έκθεσης των καταναλωτών και τις βιολογικές επιδράσεις των συστατικών σόγιας είναι απαραίτητη. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν επίσης αναφερθεί για την προστατευτική επίδραση των λιγνάνων αν και λίγες προοπτικές μελέτες έχουν αξιολογηθεί μέσω της διατροφικής λήψης τους. Κατά τη διάρκεια μιας επανεξέτασης, από τρεις προοπτικές μελέτες που δημοσιεύθηκαν. Σε μια μελέτη αναφέρθηκε, ότι οι γυναίκες στο υψηλότερο τεταρτημόριο της

πρόσληψης των λιγνανών καθώς και larciresinol είχαν μειωμένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού σε σύγκριση με τις γυναίκες στο χαμηλότερο τεταρτημόριο των προσλήψεων. Η ένωση περιορίστηκε στα οιστρογόνα και την προγεστερόνη με θετικούς υποδοχείς σε μετεμμηνοπαυσιακούς όγκους.

Ενώ, μια άλλη ανέφερε ότι έχουμε κατά 17% μείωση του κινδύνου για καρκίνου του μαστού σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες στο ανώτερο τεταρτημόριο πρόσληψης των λιγνανών, ιδίως μεταξύ των γυναικών που χρησιμοποιούνται θεραπεία (HT), αν και δεν παρατηρήθηκε η ετερογένεια μεταξύ των υποδοχέων οιστρογόνων και της προγεστερόνης.

Τέλος, σε μια μελέτη στην Σουηδία με δείγμα νεότερων γυναικών (91% προεμμηνοπαυσιακές κατά την είσοδο), δεν βρήκαμε προστατευτική επίδραση στη συνολική πρόσληψη των λιγνανών ή μεμονωμένων. Ωστόσο, παρατηρήθηκε μειωμένος κίνδυνος για τα οιστρογόνα και την προγεστερόνη με τους υποδοχείς με αρνητικούς όγκους για τις ενδιάμεσες προσλήψεις coumestrol.(78)

Ο λιναρόσπορος είναι ένα μια πλούσια πηγή σε λιγνάνες αν σκεφτούμε ότι έχει 75 φορές περισσότερο λιγνάνες από οποιοδήποτε άλλο φυτό. Για να ληφθεί η ποσότητα των λιγνανών που υπάρχει σε 1/4 φλιτζανιού λιναρόσπορου, θα χρειαστεί να καταναλωθούν περίπου 60 φλιτζάνια φρέσκου μπρόκολου ή 100 φέτες ψωμιού ολικής άλεσης.

Ο λιναρόσπορος είναι μία από τις λίγες τροφές που θεωρούνται από το Εθνικό Ινστιτούτο Καρκίνου ως «σχεδιασμένη» τροφή, δηλαδή τροφή που διαθέτει τόσο πολλές αντικαρκινικές ιδιότητες, όπως και τα φάρμακα που σχεδιάζει και παρασκευάζει ο άνθρωπος. Είναι αξιοσημείωτο ότι οι ίνες λιναριού είναι η μόνη τροφή που αναστέλλει τη διαδρομή των οιστρογόνων και τη διαδικασία ενίσχυσης τους. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι περιέχουν το σπάνιο συνδυασμό ενός αδύναμου οιστρογόνου και ενός λιπαρού οξέος ω-3. Είναι τόσο ισχυρός, που οι ερευνητές στο Πανεπιστήμιο του Τορόντο χορηγούν λιναρόσπορο σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού (μείωση του μεγέθους του όγκου σε γυναίκες που έπαιρναν λιναρόσπορο στο διάστημα μεταξύ της διάγνωσης και της χειρουργικής επέμβασης). Ενώ η σόγια διερευνάται επί δεκαετίες ως αναστολέας των οιστρογόνων και έχουν γραφτεί χιλιάδες επιστημονικά άρθρα και βιβλία για την δράση της, ο λιναρόσπορος μόλις τώρα προβάλλει ως παράγοντας προστασίας κατά του καρκίνου του μαστού.

Ο λιναρόσπορος είναι η πλουσιότερη γνωστή φυτική πηγή λιπαρών οξέων ω-3 και αδύναμων οιστρογόνων, πράγμα που τον καθιστά μια πραγματικά ωφέλιμη τροφή.

Οι ίνες λιναριού μπορούν, επίσης, να περιορίσουν τα οιστρογόνα στα λιποκύτταρα, να περιορίσουν τη διαδικασία ενίσχυσής τους, να επιμηκύνουν την εμμηνορροϊκή περίοδο και να αυξήσουν τον αριθμό φορέων των οιστρογόνων. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό στη διαδρομή των οιστρογόνων.

Η ουρική έκκριση λιγνανών βρέθηκε να είναι χαμηλότερη σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και υψηλότερη σε φυτοφάγους, στους οποίους υπάρχει μικρότερος κίνδυνος καρκίνου. Επιπλέον, σε μερικούς πληθυσμούς στους οποίους υπάρχει υψηλή κατανάλωση ισοφλαβόνων, συγκεκριμένα στους Γιαπωνέζους που τρώνε πολλά προϊόντα σόγιας, βρέθηκαν πολύ λίγα περιστατικά καρκίνου. Επίσης, μελέτες διεξήχθησαν για να ερευνηθούν τις επιδράσεις των λιγνανών στον καρκίνο, χρησιμοποιώντας ζωικά μοντέλα. Πολλοί ερευνητές έδειξαν ότι οι λιγνάνες έχουν ορμονική δράση, και επιδημιολογικές μελέτες έχουν προτείνει ότι τα έχουν προστατευτικό ρόλο ενάντια σε όγκους, κυρίως ορμονικά-σχετιζόμενους καρκίνους όπως ο καρκίνος του μαστού και του προστάτη, παρόλο ελλείποντα άμεσα στοιχεία από ανθρώπινες μελέτες.

Για να καθοριστεί εάν ο ολικός λιναρόσπορος, οι λιγνάνες ή το λινέλαιο ήταν υπεύθυνα για τις αντιογκογόνες τους ιδιότητες, μια έρευνα χρησιμοποιούσε απομονωμένο, καθαρό πρόδρομο λιγνανών (secoisolarisiresinol-diglycoside, SD) καθώς επίσης ολικό λιναρόσπορο και ALA διεξήχθη σε ποντίκια. Η χορήγηση άρχισε 13 εβδομάδες μετά την καρκινογένεση, και ενώ το λινέλαιο και ο λιναρόσπορος μείωσαν την ανάπτυξη των ήδη υπάρχοντων όγκων, το SD εμπόδισε το σχηματισμό καινούργιων.

Η δοσολογία λιναρόσπορου, σε διάφορες έρευνες, ορίζεται στα 25 γραμμάρια αλεσμένου μαύρου λιναρόσπορου την ημέρα. Εφόσον ο αναστολέας των οιστρογόνων δημιουργείται από το έντερο μετά την πέψη του λιναρόσπορου, μόνο ο σπόρος, και όχι το έλαιο, προσφέρει το επιθυμητό αποτέλεσμα αναστολής των οιστρογόνων. Είναι σημαντικό οι σπόροι να είναι αλεσμένοι, γιατί με το άλεσμα σπάει το σκληρό περίβλημα τους, έτσι ώστε τα ένζυμα του ανθρώπινου οργανισμού να έχουν καλύτερη πρόσβαση στα ωφέλιμα συστατικά στο εσωτερικό του σπόρου.

Άλλου είδους καρκίνοι έχουν επίσης μελετηθεί και βρέθηκε ότι οι λιγνάνες μειώνουν τον καρκίνο του παχέος εντέρου και του δέρματος σε ποντίκια. Σε ένα *in vitro* πείραμα σε ογκοκύτταρα του κόλον σε ανθρώπους, βρέθηκε ότι οι λιγνάνες μείωσαν τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων. Σε αυτή την περίπτωση οι λιγνάνες έδειξαν ότι δρουν ανεξάρτητα από την οιστρογονική δραστηριότητα και, επομένως, ο μηχανισμός με τον

οποίο αναστέλλουν την ογκογένεση φαίνεται να είναι πολυπαραγοντικός, πιθανώς λόγω της αντιοξειδωτικής δράσης.(68,69)

4.3 Βιταμίνες και ιχνοστοιχεία

4.3.1 Βιταμίνες A,C,E και B

Λόγω της σημασίας τους σε βιολογικές λειτουργίες, οι βιταμίνες έχουν μελετηθεί εκτενώς τις τελευταίες δεκαετίες για τη σχέση τους με μια ευρεία ποικιλία των αποτελεσμάτων στην υγεία, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του μαστού . Υπάρχει μια υπόθεση πως οι βιταμίνες επηρεάζουν τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού μέσα από μια ποικιλία μηχανισμών, που είναι η αντιοξειδωτική ικανότητα τους προστατεύοντας μας από τις ελεύθερες ρίζες που προκαλούν βλάβες στο DNA, τη συντήρηση της κυτταρικής ακεραιότητας, τα συνένζυμα, το ανοσοποιητικό σύστημα και την αναπαραγωγική λειτουργία του οργανισμού μας. (78)

Βιταμίνες A (ως καροτενοειδή), C και E έχουν μελετηθεί για το αν ασκούν προστατευτικές ιδιότητες στην πρόσληψη του καρκίνου του μαστού μέσα από τις αντιοξειδωτικές τους ιδιότητες. Όμως μια έρευνα κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι ενώσεις (βιταμίνες A, E και C) δεν παίζουν κάποιο ρόλο για την πρόληψη του κινδύνου για καρκίνο του μαστού, αν και ορισμένες μελέτες ανέφεραν ότι τα υψηλότερα επίπεδα ορού της β-καροτένιο και α-τοκοφερόλη (βιταμίνη E) συνδέονται με χαμηλότερο κίνδυνο για καρκίνο του μαστού. Μια πρόσφατη μελέτη σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ανέφερε ότι η προστατευτική δράση των καροτενοειδών συνδέεται με τον περιορισμό σύνδεσης ανάμεσα στους υποδοχείς των οιστρογόνων και προγεστερόνη με θετικό όγκο.(78)

Η βιταμίνη E είναι ένας γενικός όρος που χρησιμοποιείται για να αναφερθεί σε διάφορες δομικά και λειτουργικά διαφορετικές ενώσεις. Αν και μερικές ενώσεις βιταμινών E είναι δημοφιλή συμπληρώματα που πωλούνται για τα πιθανά ευεργετικά αντιοξειδωτικά αποτελέσματά τους για διάφορες χρόνιες παθήσεις συμπεριλαμβανομένων των διάφορων μορφών καρκίνου, μια πρόσφατη έκθεση από την Εθνική Ακαδημία Επιστήμης Τροφίμων και Διατροφής (National Academy of Sciences Food and Nutrition Board) κατέληξε στο συμπέρασμα ότι λίγα είναι γνωστά αυτή τη στιγμή για να δίνουν τις οριστικές απαντήσεις σχετικά με το εάν η λήψη σε μεγαλύτερες δόσεις διαιτητικών αντιοξειδωτικών θα βοηθήσει ώστε να αποτραπούν οι χρόνιες παθήσεις. Οι πρόσφατες αναθεωρήσεις των επιδημιολογικών στοιχείων

προτείνουν ότι η διαιτητική βιταμίνη E μπορεί να παρέχει κάποια προστασία κατά του καρκίνου του μαστού, ενώ τα συμπληρώματα βιταμινών E όχι. Η πλειοψηφία των μελετών που ερευνούν τα προστατευτικά αποτελέσματα ορισμένων τύπων βιταμινών E και της πρόληψης του καρκίνου του μαστού σε ζώα, καταλήγει στο συμπέρασμα ότι υπάρχει ελάχιστη ή καμία επίδραση.(71)

Σε μια μεγάλη έρευνα ασθενών μαρτύρων που έγινε στην Σαγκάη για την επίδραση των συμπληρωμάτων (βιταμίνη A,B,C και E) καθώς και από τις διαιτητικές πηγές και τον κίνδυνο του μαστού. Οι αναλύσεις που περιλαμβάνονται σε 3.454 περιπτώσεις καρκίνου του μαστού και 3.474 περιστατικά ελέγχου σε αστικό πληθυσμό. Συνολικά, ο κίνδυνος καρκίνου του μαστού δεν συνδέονται με οποιαδήποτε λήψη συμπληρωμάτων.

Ωστόσο, κατά 20% μείωση του κινδύνου για καρκίνου του μαστού, παρατηρήθηκε με τη χρήση συμπληρωμάτων βιταμίνης E μεταξύ των γυναικών με χαμηλή διατροφική πρόσληψη της βιταμίνης E (OR = 0,8? 95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI), 0.6-1.0). Μια μη-σημαντική μείωση του κινδύνου 20% παρατηρήθηκε μεταξύ των χρηστών συμπληρώματος βιταμίνης B με χαμηλή πρόσληψη της βιταμίνης B (OR = 0,8? 95% CI, 0.6-1.1). Η συχνή χρήση συμπληρώματος βιταμίνης B συσχετίστηκε αρνητικά με τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού μεταξύ εκείνων των γυναικών με υψηλή πρόσληψη βιταμίνης B (OR = 1.4? 95% CI: 0,9-2,1, P για την αλληλεπίδραση =0,07). Σε αυτήν την μελέτη υποστηρίζετε πως οι βιταμίνες E και B μέσω συμπληρωμάτων μπορεί να παρέχει προστασία έναντι του καρκίνου του μαστού μεταξύ των γυναικών που έχουν χαμηλή διαιτητική πρόσληψη αυτών των βιταμινών.(72)

4.3.2. Βιταμίνη D και Ασβέστιο

Ένα μεγάλο μέρος μελετών είναι που δείχνουν ότι η βιταμίνη D μπορεί να είναι ένα ιδιαίτερα ελπιδοφόρος παράγοντας στην πρόληψη του καρκίνου. Η βιταμίνη D είναι μια λιποδιαλυτή βιταμίνη που είναι απαραίτητη για τον σχηματισμό των οστών και ομοιόσταση του ασβεστίου. Η πιθανή σχέση μεταξύ επιπέδων βιταμίνης D και μειωμένη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του είχε προταθεί από τα αποτελέσματα από επιδημιολογικές μελέτες από Garland και Giovannucci. (73,74)

Αρκετές μελέτες προοπτικές και ασθενών μαρτύρων υποστηρίζουν μια αντίστροφη σχέση μεταξύ πρόσληψης βιταμίνης D και τη συχνότητα του καρκίνου του μαστού. Ωστόσο, οι περισσότερες μελέτες είτε δείχνουν μια ένωση με αυξημένο

κίνδυνο καρκίνου του μαστού είτε όχι. Σύμφωνα με μελέτες που έγιναν όμως σε πειραματόζωα έχουμε κάποια στοιχεία που υποδεικνύουν πιθανές επιπτώσεις της αντικαρκινικής δράσης του Ασβεστίου και της βιταμίνης D στην ανάπτυξη καρκίνου του μαστού. Ωστόσο, τα περισσότερα δεδομένα που αφορούν την πρόσληψη Ασβεστίου και βιταμίνης D και την προστασία από τον καρκίνο του μαστού απέβησαν άκαρπα.

Η κατανάλωση γάλακτος προκαλεί αύξηση της ενδογενούς ινσουλίνης και θεωρείται ένας παράγοντας, τουλάχιστον βραχυπρόθεσμα, που επηρεάζει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού, όμως δεν έχει αποδειχθεί κάτι τέτοιο. Επίσης, η υψηλή πρόσληψη Ασβεστίου έχει συνδεθεί και με την εμφάνιση καρκίνου του παχέως εντέρου.(75)

Τα γαλακτοκομικά προϊόντα είναι πηγές πλούσιες σε Ασβέστιο και βιταμίνη D που σύμφωνα με κάποιες μελέτες έχει βρεθεί ότι μπορούν να μειώσουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Όμως επιδημιολογικές ενδείξεις που συσχετίζουν την κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων ή την πρόσληψη Ασβεστίου ή βιταμίνης D ή όλων, και του κινδύνου καρκίνου του μαστού είναι ασυμβίβαστες. Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η προστατευτική επίδραση της βιταμίνης D και του Ασβεστίου μπορεί να περιορίζεται ή να είναι ισχυρότερη σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες .(76)

Σύμφωνα με μια έρευνα ασθενών μαρτύρων Women's Health Initiative (WHI) που έγινε με δευτερεύον σκοπό για την πρόληψη συμπληρωμάτων Ασβεστίου και βιταμίνης D και τη σχέση τους με τον καρκίνο του μαστού. Δόθηκαν συμπληρώματα 1000mg στοιχειακού Ασβεστίου με 400 IU βιταμίνης D ή εικονικό φάρμακο για περίπου 7 χρόνια σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες διαφορών φυλών. Η συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες (528 έναντι 546 συμπλήρωμα με εικονικό φάρμακο) με σχετικό κίνδυνο 0,96 διάστημα εμπιστοσύνης 95% = 0,85 με 1,09 όπου δεν βρέθηκε να μειώνει επεμβατικά σημαντικά την συχνότητα εμφάνισης καρκίνου στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Ανάλυση αυτών των δεδομένων WHI επίσης απέδειξε ότι δεν υπήρξε καμία μείωση σε κατάγματα του ισχίου ή συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του παχέως εντέρου οποία ήταν η άλλη δευτερεύουσα δοκιμή. (77)

Μια άλλη μελέτη που έγινε σε 1.0578 προεμμηνοπαυσιακές και 20.909 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες 45 χρόνων και άνω που δεν είχε διαγνωσθεί κάποιος τύπος καρκίνου ή κάποια καρδιαγγειακή νόσο κατά την έναρξη και η πρόσληψη αξιολογήθηκε από ερωτηματολόγιο συχνότητας τροφίμων. Κατά τη διάρκεια, κατά

μέσο όρο, 10 ετών της παρακολούθησης, 276 προεμμηνοπαυσιακές και 743 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες είχαν επιβεβαιωμένη διάγνωση του περιστατικού με διηθητικό καρκίνο του μαστού.

Υψηλότερη πρόσληψη του συνολικού Ασβεστίου και βιταμίνης D συσχετίστηκε με ελαφρώς χαμηλότερο κίνδυνο καρκίνου του μαστού με προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Τις αναλογίες κινδύνου η ομάδα με το υψηλότερο σε σχέση με αυτήν στο κατώτερο πεμπτημόριο της πρόσληψης ήταν 0,61 (95% διάστημα εμπιστοσύνης, 0,42-0,92) για ασβέστιο $P = .04$ για τάση) και 0,65 (95% διάστημα εμπιστοσύνης, 0,42-1,00) για πρόσληψη βιταμίνης D ($P = .07$ για τάση). Από τα ευρήματα της μελέτης αυτής πρόκειται ότι τα υψηλότερα επίπεδα πρόσληψη Ασβεστίου και βιταμίνης D μπορεί να σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο εκδήλωσης καρκίνου του μαστού πριν από την εμμηνόπαυση. Η πιθανή εμφανής προστασίας σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες μπορεί να είναι πιο έντονη για πιο επιθετική όγκων του μαστού. (76)

Όμως δεν σημαίνει απαραίτητα πως η πρόσληψη βιταμίνης D δεν μπορεί να βοηθήσει στην πρόσληψη του καρκίνου του μαστού. Η κύρια πηγή βιταμίνης D είναι η έκθεση στον ήλιο και μέχρι στιγμής, οι μελέτες δεν το έχουν λάβει υπόψιν τους. (78)

Ένα άλλο πολύ σημαντικό ζήτημα είναι η δόση της βιταμίνης D που αναφέρει στην παραπάνω έρευνα.(77) Πρόσφατες εκθέσεις δείχνουν ότι υψηλότερες δόσεις βιταμίνης D (1000 - 2000 IU/ημέρα) μπορεί να απαιτηθούν για την πρόληψη του καρκίνου. Τα αποτελέσματα αυτής της δοκιμής υποδεικνύουν άπλα ότι μια δόση των 400 IU βιταμίνης D θα μπορούσε να είναι ανεπαρκής για την πρόληψη του καρκίνου του μαστού. Μια άλλη σημαντική πτυχή αυτής της μελέτης είναι η ηλικία του πληθυσμού της μελέτης. Οι γυναίκες της WHI ήταν μετά την εμμηνόπαυση και σε ηλικία 45 με 79 χρονών. Επιπλέον, πολλές από τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες στη μελέτη WHI μπορεί να έχουν ήδη αναπτύξει καρκινογένεση στα κύτταρα του μαστού κατά το χρόνο της εγγραφής στην μελέτη. Αν βιταμίνη D είναι αποτελεσματικός ως παράγοντα πρόληψης του καρκίνου μόνο πριν από τα κύτταρα του μαστού γίνουν καρκινικά. Πράγματι, τα αποτελέσματα που αναφέρθηκαν από Chlebowski et al. δείχνουν ότι 140 γυναίκες ανέπτυξαν καρκίνο του μέσα στον πρώτο χρόνο της μελέτης. Αυτές οι γυναίκες θα μπορούσαν να ήταν ήδη σε αρχικό στάδιο του καρκίνου του μαστού. Επιπλέον, το 26% των γυναικών που ανέπτυξαν καρκίνο του μαστού κατά τη διάρκεια της μελέτης είχαν διαγνωστεί με καρκίνο εντός 2 ετών από την έναρξη της μελέτης. Το γεγονός ότι παρατηρήθηκε στα στατιστικά στοιχεία να διαχωρίζεται ο

κίνδυνος μεταξύ της ομάδας παρέμβασης και της ομάδας του εικονικού φαρμάκου κατά τα τελευταία 2 χρόνια της μελέτης, το αποτέλεσμα αυτό δείχνει ότι η βιταμίνη D και το ασβεστό είναι αποτελεσματικό μόνο στα αρχικά στάδια της καρκινογένεσης του μαστού. Αποτελέσματα από τις επιδημιολογικές μελέτες σε προεμμηνόπαυσιες γυναίκες δείχνουν ότι η λήψη βιταμίνης D μπορεί να μειώσει την εμφάνιση του καρκίνου του μαστού στις γυναίκες αυτές με (RRS=0,65 με 0,89).

Μελλοντικές κλινικές δοκιμές θα πρέπει να αντιμετωπίσουν τα παραπάνω αντικρουόμενα στοιχεία, για να προσδιοριστεί αν υψηλότερες δόσεις της βιταμίνης D και του Ασβεστίου επηρεάζουν προληπτικά τον καρκίνο του μαστού.(78)

4.3.3 Φυλλικό οξύ (B9)

Αρκετές μελέτες έχουν διαπιστώσει ότι διατροφικής πρόσληψης βιταμινών B μπορεί να σχετίζεται με τον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού ως αποτέλεσμα των αλληλεπιδράσεων μεταξύ methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) και methionine synthase (MTR) σε μια οδό μεταβολισμού του άνθρακα. Ωστόσο, η σύνδεση μεταξύ της πρόσληψης βιταμίνης B και τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε μια μελέτη που έγινε σε γυναίκες από την Βραζιλία δεν έδειξε σαφή αποτελέσματα.

Το φυλλικό οξύ είναι μια υδατοδιαλυτή βιταμίνη B που εμπλέκεται στον μεταβολισμό του άνθρακα, στη σύνθεση του DNA και στη μεθύλωση, έχει τεκμηριωθεί ότι επηρεάζει τον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού. Ανεπαρκής πρόσληψη φυλλικού οξέος μπορεί να προδιαθέσει τα άτομα για καρκίνο μέσω αυτής τις διεργασίας. Ωστόσο, επιδημιολογικές μελέτες για την πρόσληψη του φυλλικού οξέος και η σχέση του με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού είναι ασαφή.

Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση, προσαυξήσεις της πρόσληψης της τάξης των 200mg/day του φυλλικού οξέος μέσω της διατροφής δεν σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού σύμφωνα με οκτώ προοπτικές μελέτες έχουμε (8 μελέτες: RR 0,97? 95% CI: 0.88-1.17). Παρόμοια αποτελέσματα έχουν αναφερθεί για το σύνολο πρόσληψης φυλλικού οξέος, δηλαδή, το φυλλικό οξύ που λαμβάνονται τόσο από τη δίαιτα και από συμπληρώματα σε έξι προοπτικές μελέτες (6 μελέτες: RR: 1,01? 95% CI: 0.97-1.05). Επίσης, το φυλλικό οξύ στα επίπεδα του αίματος δεν φαίνεται να συσχετίζεται με τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού.

Λαμβάνοντας υπόψη ότι οι αναδρομικές μελέτες ασθενών-μαρτύρων γενικά έχουν δείξει μια αντίστροφη σχέση μεταξύ πρόσληψη φυλλικού οξέος και κινδύνου

καρκίνου του μαστού, η πλειοψηφία όμως από τις προοπτικές μελέτες έχουν διαπιστώσει ότι δεν υπάρχει σύνδεση. Αν και κάποιες από αυτές έχουν προτείνει ότι η επαρκής πρόσληψη φυλλικού οξέος μπορεί να είναι σημαντική για την πρόληψη του καρκίνου του μαστού ειδικά μεταξύ των γυναικών με υψηλή κατανάλωση αλκοόλ και ανεξάρτητα από την έμμηνο ρύση τους. Η προστατευτική επίδραση μπορεί επίσης να είναι ισχυρότερη σε υπέρβαρες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Ειπώθηκε πως η σχέση μεταξύ πρόσληψης φυλλικού οξέος και του καρκίνου του μαστού μπορεί να διαφέρει από το καθεστώς του ορμονικού υποδοχέα του όγκου του μαστού. Όμως, λίγες είναι αυτές οι μελέτες που έγιναν πάνω σε αυτό και πάλι τα αποτελέσματα είναι ανάμεικτα. Σε μια προοπτική έρευνα που συσχετίστηκε η σχέση μεταξύ του διαιτητικού φυλλικού οξέος και τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού από τον υποδοχέα οιστρογόνου (ER) και τον υποδοχέα της προγεστερόνης (PR), σε γυναίκες της Σουηδίας με καρκίνο του μαστού. Μέσω ερωτηματολογίου εκτιμήθηκαν οι διατροφικές πρόσληψεις των γυναικών αυτών και μετά απο ένα χρονικό διάστημα ετών, έγινε μια επανεκτίμηση.

Κατά τη διάρκεια κατά μέσο όρο 17,4 χρόνια παρακολούθησης σε περιπτώσεις με διηθητικό καρκίνο του μαστού δεν παρατηρήθηκε καμία σύνδεση μεταξύ διαιτητικής πρόσληψη φυλλικού οξέος και του συνολικού κινδύνου καρκίνου του μαστού ή ER + / PR + ή ER-/PR- όγκου. Το ίδιο συμπέρασμα βγάζουμε και απο μια έρευνα ασθενών μαρτύρων που έγινε στην Βραζιλία όπου συσχέτισε τον καρκίνο του μαστού και το φυλλικό οξύ, την B6 και B12 βιταμίνη σε περίπου 500 γυναίκες.(79,78,80)

4.3.4 Σελήνιο

Στα αντιοξειδωτικά, συμπεριλαμβανόμενου και του σελήνιου ως ένα πολύ ισχυρό αντιοξειδωτικό που προστατεύει τα κύτταρα απο την οξειδωση του DNA απο τις ελεύθερες ρίζες στα επιθηλιακά κύτταρα του μαστού που μπορεί να προκαλέσει καρκινό. Εάν και η σχέση καρκίνου του μαστού και σελήνιου είναι αμφιλεγόμενη. Μια μελέτη έδειξε πως τα χαμηλά επίπεδα του σεληνίου σχετίστηκαν με κίνδυνο για καρκίνο του μαστού κατά 1,24. Ενώ σε μια άλλη, όπου συσχέτισε τα επίπεδα του σεληνίου στα νύχια με τον καρκίνο του μαστού δεν βρήκε κάποια σύνδεση. Σε μια άλλα μελέτη (case-control study) που έγινε σε γυναίκες, από την Μασαλία σχετικά με τον καρκίνο του μαστού και το σελήνιο όπου το σελήνιο προσδιορίστηκε απο τα νύχια των ποδιών και τα μαλλιά με ειδικευμένα ερωτημαλόγια έγινε η διαιτητική εκτίμηση για πρόληψη του σεληνίου. Βρέθηκε ότι η πρόσληψη σεληνίου μεταξύ των

περιπτώσεων (78,47+/-25,34 μg/ημέρα) ήταν σημαντικά χαμηλότερη από τους ελέγχους (89,34+/-36,85Mg/ημέρα), (P-value μικρότερο από 0.05).

Ο κίνδυνος καρκίνου του μαστού μειώθηκε με την αύξηση της πρόσληψης σεληνίου στο ανώτερο τεταρτημόριο, με ποσοστά πιθανοτήτων (διάστημα εμπιστοσύνης 95%) των 2,95 (1,22-7,12), 2,17 (1,13-4,19) και 1,71 (0,84-3,52), αντίστοιχα. Ωστόσο, η ένωση μειώθηκε μετά την προσαρμογή των συνεισφερόντων παραγόντων. Παρόλο που δεν υπάρχει, σαφής συσχέτιση η κατανάλωση τροφών πλούσιων σε σελήνιο αποτελεί έναν προληπτικό παράγοντα κατά του καρκίνου του μαστού. (81)

4.4 Υδατάνθρακες και ίνες

Υπάρχουν τέσσερις πιθανοί μηχανισμοί που πιστεύεται ότι δρουν προστατευτικά με την πλήρη κατανάλωση των κόκκων (δημητριακά – όσπρια) κατά του καρκίνου.

Πρώτον, ολόκληροι οι σπόροι αποτελούν συγκεντρωτική πηγή διαιτητικών ινών, ανθεκτικό άμυλο και ολιγοσακχαρίτες, υδατάνθρακες που προστατεύουν από τον καρκίνο. Η ζύμωση των υδατανθράκων στο παχύ έντερο έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή των λιπαρών οξέων μικρής αλυσίδας που μειώνουν το pH του παχέος εντέρου και χρησιμεύουν ως πηγή ενέργειας για τους colonocytes.

Δεύτερον, δημητριακά ολικής άλεσης είναι πλούσια σε αντιοξειδωτικά, συμπεριλαμβάνουν ιχνοστοιχεία και φαινολικές ενώσεις. Τα οποία έχουν προταθεί για την πρόληψη του καρκίνου.

Τρίτον, δημητριακά ολικής αλέσεως είναι σημαντικές πηγές φυτοιστρογόνων που έχουν ορμονικές επιδράσεις που σχετίζονται με προστασία του καρκίνου. Τα φυτοιστρογόνα πιστεύεται ότι είναι ιδιαίτερα σημαντικό για την πρόληψη των ορμονοεξαρτώμενων καρκίνων, όπως του μαστού και του προστάτη. Τέλος, σε ολόκληρους κόκκους μεσολαβεί η ανταπόκριση της γλυκόζης, η οποία έχει προταθεί ως ένας παράγοντας που επηρεάζει τον καρκίνο του παχέος εντέρου και του μαστού. Άφου τα δημητριακά ολικής αλέσεως αφομοιώνονται και απορροφώνται πιο αργά από απλούς υδατάνθρακες. Οι μηχανισμοί αυτοί, μόνοι ή μαζί, μπορούν να εξηγήσουν την προστατευτική δράση από την πλήρη κατανάλωση του σπόρου και την πρόληψη των ασθενειών.

Τα δημητριακά ολικής αλέσεως είναι πλούσια σε πολλά στοιχεία συμπεριλαμβανομένων των διαιτητικών ινών, το άμυλο, τα λιπαρά, αντιοξειδωτικές

ουσίες, ανόργανα άλατα, βιταμίνες, λιγνάρες και φαινολικές ενώσεις, οι οποίες έχουν συνδεθεί με μειωμένο κίνδυνο καρκίνου. Τα περισσότερα από τα στοιχεία που βρίσκονται στο φύτρο και στο πίτουρο τα οποία μειώνονται κατά την διαδικασία της επεξεργασίας των κόκκων.(3)

Πρόσληψη υδατανθράκων μπορεί να επηρεάσει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού, μέσω της αντίστασης στην ινσουλίνη και τα επίπεδα πλάσματος της ινσουλίνης και γλυκόζης. Πολυάριθμες μελέτες έχουν αξιολογήσει το ρόλο του γλυκαιμικού δείκτη ή γλυκαιμικού φορτίου για τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού με αντιφατικά αποτελέσματα. Μια μετα-ανάλυση (από 5 προοπτικές μελέτες) που δημοσιεύθηκε στις αρχές του 2008 ανέφερε αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού για τις γυναίκες στο υψηλότερο πεμπτημόριο του γλυκαιμικού δείκτη σε σύγκριση με τις γυναίκες στο κατώτερο πεμπτημόριο [σχετικός κίνδυνος (RR): 1,08, διάστημα εμπιστοσύνης 95% (CI): 1.02β 1,16]. Ενώ σε μια άλλη μετα-ανάλυση από έντεκα μελέτες (τέσσερις μελέτες ασθενών μαρτύρων και επτά μελέτες κοινωνικών ομάδων). Τα αποτελέσματα ήταν: σχετικός κίνδυνος 1,14 (95% CI 1.02β 1,28) για τις δίαιτες με τα υψηλότερα επίπεδα γλυκαιμικού φορτίου (σε σύγκριση με τις δίαιτες με χαμηλότερα επίπεδα γλυκαιμικού φορτίου) και σχετικός κίνδυνος 1,08 (95% CI: 0.96β 1,22) για τις δίαιτες με υψηλό γλυκαιμικό δείκτη (σε σύγκριση με τις δίαιτες με χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη αντίστοιχα. Σε μια ιταλική προοπτική μελέτη υποομάδων, παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος για καρκίνο του μαστού, κατά τη σύγκριση των γυναικών στο υψηλότερο πεμπτημόριο του γλυκαιμικού δείκτη και του γλυκαιμικού φορτίου με στο χαμηλότερο πεμπτημόριο. Το αποτέλεσμα ήταν ιδιαίτερα εμφανής σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Η αντίστροφη σχέση του κινδύνου για καρκίνο του μαστού και για τα υψηλά τεταρτημόρια του γλυκαιμικού δείκτη και του γλυκαιμικού φορτίου βρέθηκε και σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ΔΜΣ τουλάχιστον 25 kg/m².

Οι φυτικές ίνες έχουν προταθεί για τη μείωση του κινδύνου του καρκίνου του μαστού μέσω επιπτώσεων στα οιστρογόνα ή μέσω της ινσουλίνης. Όμως σε μελέτες ασθενών μαρτύρων έχουμε αρνητική ένωση, ενώ μηδενική ή χαμηλή ένωση έχει βρεθεί σε προοπτικές μελέτες. Οι ασυνέπειες μεταξύ των μελετών μπορεί, να οφείλεται στην ποικιλία των ινών, στον ιστολογικό τύπο του όγκου ή στους υποδοχείς των ορμονών (υποδοχέα οιστρογόνης ή προγεστερόνης). Εάν και σε πρόσφατες προοπτικές μελέτες που έχουν διερευνήσει την επίδραση των υποδοχέων δεν βρήκαν ισχυρά αποδεικτικά στοιχεία για τις διαφορές στη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού

σύμφωνα με το καθεστώς των υποδοχέων οιστρογόνων. Ωστόσο, θα πρέπει να γίνουν περαιτέρω έρευνες για να εξακριβωθούν αυτοί οι μηχανισμοί. (78)

4.5. Πράσινο τσάι

Το πράσινο τσάι περιέχει πολυφαινόλες που ανήκουν στην ομάδα των φλαβονοειδών. Σε ένα φλιτζάνι πράσινο τσάι περιέχονται περίπου 300-400 mg πολυφαινόλες. Οι κατεχίνες του πράσινου τσαγιού έχει βρεθεί ότι εμφανίζουν αντιοξειδωτική δράση. Οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στην εκδήλωση της συγκεκριμένης δράσης αναφέρονται στην δέσμευση ελεύθερων ριζών, στην αναστολή της υπεροξειδωσης των λιπιδίων, στην αναστολή της οξειδωσης του DNA και στην αναστολή της οξειδωσης των LDL λιποπρωτεϊνών. Το τσάι και τα συστατικά του φαίνεται να αναστέλλουν πολλούς τύπους του καρκίνου και ένας από αυτούς είναι και αυτός του μαστού. Ουσίες που περιέχονται στο πράσινο τσάι πιθανόν να προστατεύουν τις γυναίκες από τον καρκίνο του μαστού. Είναι γεγονός ότι μετά από συστηματικές έρευνες, έχουν ανακαλυφθεί, αρκετές φυσικές ουσίες που περιέχονται σε διάφορα τρόφιμα, φρούτα και λαχανικά που έχουν σημαντικές αντικαρκινικές ιδιότητες. Σε χώρες της Ασίας όπου υπάρχει καθημερινή κατανάλωση πράσινου τσαγιού, είχε προ πολλού παρατηρηθεί ότι στις γυναίκες εμφανίζονταν λιγότερο καρκίνοι του μαστού. Αυτό είχε οδηγήσει στη σκέψη ότι πιθανόν το πράσινο τσάι, σαν μέρος μιας γενικότερα υγιούς διατροφής, είναι ευεργετικό για τις γυναίκες μειώνοντας έτσι την πιθανότητα να παρουσιάσουν καρκίνο του μαστού. Το πράσινο τσάι περιέχει πολυφαινόλες οι οποίες είναι πολύ ισχυρές αντιοξειδωτικές ουσίες. Έχουν την ιδιότητα να εξουδετερώνουν τις ελεύθερες ρίζες, νοσηρές ουσίες που δημιουργούνται φυσιολογικά στον οργανισμό και που ενοχοποιούνται για την πρόκληση διαφόρων ασθενειών καρκινικών και καρδιαγγειακών. Επίσης, οι νοσηρές αυτές ουσίες σχετίζονται και υποβοηθούν τους μηχανισμούς γήρανσης.

Το λάδι της ελιάς, το κρασί και το πράσινο τσάι είναι πλούσια σε πολυφαινόλες και ίσως αυτό να εξηγεί την πιθανή προστατευτική δράση των τροφίμων αυτών εναντίον του καρκίνου (Journal of Cellular Biochemistry, Ιούλιος 2001).

Παρόλο, που υπάρχουν λιγότερες μελέτες σχετικά με το πράσινο τσάι και τον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού, σε μια συνδυασμένη μετα-ανάλυση από τέσσερις μελέτες έδειξαν στατιστικά σημαντική, μείωση του κινδύνου (22%) μεταξύ της υψηλότερης πρόσληψης έναντι μη ή των χαμηλότερων κατηγοριών πρόσληψης του πράσινου τσαγιού. Ερευνώντας τις συνδυασμένες επιδράσεις της σόγιας και του

πράσινου τσαγιού για τον κίνδυνο του καρκίνου του μαστού, επειδή και οι δύο διαιτητικές ενώσεις είναι τα φλαβονοειδή που είναι πλούσια σε αντιοξειδωτικά. Αξίζει να σημειωθεί, ότι η σχέση μεταξύ του πράσινου τσαγιού και της μείωσης του κίνδυνου για καρκίνο του μαστού μεταξύ των γυναικών με χαμηλή πρόσληψη σόγιας και αυτών με υψηλότερη πρόσληψη ήταν σαφέστερη στις γυναίκες με την υψηλότερη πρόσληψη και η αντίστροφη σχέση μεταξύ σόγιας και καρκίνου του μαστού ήταν σαφέστερη από τους μη πότες του πράσινου.

Σε μια έρευνα στην Σιγκαπούρη όπου συσχετίστηκε η κατανάλωση τσαγιού και με τα αποτελέσματα της μαστογραφίας βρήκε πως οι καταναλωτές με ημερήσια πρόσληψη του πράσινου τσαγιού έδειξαν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερο [PMD(19%) από τους μη-πότες του τσαγιού (21,7%)]. (67)

4.6 Διατροφή και καρκίνος του μαστού σε διαφορετικά στάδια

Ο αδένας του μαστού είναι ίσως πιο επιρρεπή σε περιβαλλοντικές επιδράσεις κατά τα πρώτα στάδια της ζωής, οι οποίες έχουν παρουσιάζουν ενδιαφέρον για το χρονοδιάγραμμα της έκθεσης διατροφής. Έμμεσες αποδείξεις για πιθανό ρόλο κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ζωής έχει γίνει υποβάλλοντας το υψηλό βάρος κατά τη γέννηση που έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Μερικές μελέτες έχουν διερευνήσει την διατροφή ενός εφήβου σε σχέση με τον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού. Αντιφατικά αποτελέσματα έχουμε για τις επιπτώσεις της παιδικής ηλικίας και την κατανάλωση των γαλακτοκομικών προϊόντων. Η πρόσληψη σόγιας κατά την εφηβεία φαίνεται να έχει ισχυρότερη επίδραση από πρόσληψης της κατά την ενήλικη ζωή. Μια πρόσφατη ανάλυση στο πλαίσιο του NHS II διαπίστωσε ότι η υψηλότερη κατανάλωση κόκκινου κρέατος κατά τη διάρκεια της εφηβείας (προεμμηνοπαυσιακά) μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού.(78)

Ωστόσο, παρά τα 15 χρόνια επιδημιολογικής έρευνας, η πιθανή σύνδεσης μεταξύ διατροφικής πρόσληψης φυτοοιστρογόνα και στον κίνδυνο καρκίνου του μαστού παραμένει ασαφής. Αρχικά, τα αποτελέσματα από τις διεθνείς συγκρίσεις και μελέτες των διακινούμενων πληθυσμών οδήγησε στην υπόθεση ότι η υψηλότερη πρόσληψη σόγιας, πρωταρχική πηγή ισοφλαβόνων, θα μπορούσε να σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Μεταγενέστερη υπόθεση - στον έλεγχο και μελέτες κοινωνικών ομάδων διεξάγονται στην Ασία εν γένει επιβεβαίωσε ότι η υψηλή κατανάλωση της σόγιας με βάση τα δημητριακά και ισοφλαβόνες συνδέεται με

χαμηλότερο κίνδυνο προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ειδικά εάν η έκθεση παρουσιάζεται στα πρώτα στάδια της ζωής, για παράδειγμα, κατά τη διάρκεια της εφηβείας.(58)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

5. Η συμμετοχή των Οιστρογόνων στην παθολογία του Καρκίνου του Μαστού

5.1 Ο ρόλος των Οιστρογόνων

Ο καρκίνος του μαστού είναι ένας «ορμονικά εξαρτώμενος» όγκος. Αυτό σημαίνει ότι η εμφάνιση και ανάπτυξη του όγκου πυροδοτείται από τις ορμόνες του σώματος. Στον καρκίνο του μαστού τα οιστρογόνα είναι αυτά που προκαλούν αρχικά την εμφάνιση και την ανάπτυξη του όγκου. Σε κατάσταση ισορροπίας, τα οιστρογόνα δεν είναι βλαβερές ορμόνες. Γνωρίζουμε τα οιστρογόνα αρχικά για την επίδραση τους στα δευτερογενή σεξουαλικά χαρακτηριστικά των γυναικών, από την ανάπτυξη της μήτρας και την ενίσχυση της εσωτερικής επένδυσης του κόλπου μέχρι την ανάπτυξη των μαστών. Επίσης, τα οιστρογόνα έχουν ποικίλους ρόλους που προάγουν την υγεία. Προστατεύουν την καρδιά αυξάνοντας την HDL (υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη) και μειώνοντας την LDL (χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη). Επίσης, διατηρούν τα αιμοφόρα αγγεία ελαστικά και δεν τους επιτρέπουν να γίνουν άκαμπτα με το πέρασμα του χρόνου. Τα οιστρογόνα αποτρέπουν την απώλεια οστικής μάζας βοηθώντας στην απορρόφηση του ασβεστίου από το αίμα. Στο ουροποιητικό σύστημα βοηθούν στη συντήρηση των εξωτερικών μεμβρανών στην ουρήθρα και στην ουροδόχο κύστη κι έτσι προλαμβάνουν τις λοιμώξεις. Επιπλέον, προκαλούν κατακράτηση νερού και αυξάνουν τη λιπαρότητα της επιδερμίδας, έτσι ώστε το δέρμα να διατηρείται απαλό και νεανικό. Οι επιστήμονες μόλις τώρα ανακαλύπτουν ότι τα οιστρογόνα αλληλεπιδρούν με παράγοντες ανάπτυξης των νεύρων προστατεύοντας τα εγκεφαλικά κύτταρα από τον εκφυλισμό. Σε πειράματα που έγιναν σε ζώα, αποδείχθηκε ότι τα οιστρογόνα αυξάνουν τον αριθμό των συνδέσεων μεταξύ των εγκεφαλικών κυττάρων που είναι υπεύθυνα για τη σκέψη, την κίνηση, την ενστικτώδη αντίδραση και τη μάθηση (84).Υπάρχουν αρκετά διαφορετικά είδη οιστρογόνων. Οι βασικοί ορισμοί αφορούν στα ισχυρά και τα αδύναμα οιστρογόνα, τα ωφέλιμα και τα βλαβερά καθώς και τα χημικά οιστρογόνα.

Η οιστραδιόλη αναφέρεται ως ισχυρό οιστρογόνο. Είναι το κύριο και το πιο ισχυρό φυσικό οιστρογόνο που παράγει ο ανθρώπινος οργανισμός.

Υπάρχουν επίσης τα «αδύναμα» οιστρογόνα που αντισταθμίζουν τα «ισχυρά». Τα «αδύναμα» οιστρογόνα αποκαλούνται, επίσης, και «φυτικά» οιστρογόνα, καθώς προέρχονται από τον καρπό της σόγιας και το λιναρόσπορο. Τα οιστρογόνα μετατρέπονται σε ωφέλιμα ή βλαβερά, καθώς το σώμα προετοιμάζεται να τα αποβάλει μετά το τέλος της χρήσιμης ζωής τους. Η μία διαδικασία απέκκρισης παράγει ωφέλιμα οιστρογόνα, ενώ η άλλη βλαβερά. Τα ισχυρά και τα αδύναμα είναι τα ενεργά οιστρογόνα που κυκλοφορούν στο αίμα. Τα ωφέλιμα και τα βλαβερά οιστρογόνα είναι απορρίμματα. Τα χημικά οιστρογόνα είναι, ακριβώς αυτό που σημαίνει η λέξη: χημικά που βρίσκονται στο περιβάλλον, ειδικά τα παρασιτοκτόνα, που δρουν σαν πραγματικά οιστρογόνα στο σώμα. Τέλος, υπάρχουν τα «αντι-οιστρογόνα». Αυτά είναι φάρμακα, όπως η ταμοξιφαίνη και η ραλοξιφαίνη, που αναστέλλουν πλήρως τη δράση των οιστρογόνων στον μαστό.

Όλα τα οιστρογόνα έχουν ένα κοινό χαρακτηριστικό: Πρέπει να εντοπίσουν έναν υποδοχέα για να λειτουργήσουν. Οι υποδοχείς είναι οι «διακόπτες» που ενεργοποιούν τα βιολογικά συστήματα. Υπάρχουν αρκετοί παράγοντες που καθορίζουν αυτή τη λειτουργία. Πρώτον, ο υποδοχέας ενεργοποιείται μόνο από ένα μόριο που ταιριάζει απόλυτα σε αυτόν. Αυτό σημαίνει ότι τα οιστρογόνα εφαρμόζουν στον υποδοχέα, ενώ άλλου είδους ορμόνες όχι. Τα οιστρογόνα είναι τόσο σημαντικά επειδή ο εγκέφαλος, τα οστά, το δέρμα, η καρδιά, η μήτρα και δεκάδες άλλα όργανα του σώματος διαθέτουν αυτούς τους υποδοχείς. Υπάρχει ένα ακόμα μέρος του σώματος, φορτωμένο με υποδοχείς οιστρογόνων, που απορροφά οιστρογόνα από το αίμα, κι αυτό είναι το στήθος. Όταν υπερβολικές ποσότητες ισχυρών, βλαβερών ή χημικών οιστρογόνων φτάσουν σ' αυτούς τους υποδοχείς του στήθους, υπάρχει κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου.

5.2 Η δράση των Οιστρογόνων

Επιδημιολογικά και πειραματικά στοιχεία εμπλέκουν τα οιστρογόνα στην αιτιολογία του καρκίνου του μαστού. Οι περισσότεροι καθιερωμένοι παράγοντες κινδύνου για τον καρκίνο του μαστού στον άνθρωπο δρουν πιθανώς μέσω των «μονοπατιών» που σχετίζονται με τις ορμόνες, και οι αυξανόμενες συγκεντρώσεις των

κυκλοφορούντων οιστρογόνων έχουν βρεθεί να συνδέονται έντονα με τον αυξανόμενο κίνδυνο για καρκίνο του μαστού στις μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες (82).

Τα οιστρογόνα δρουν απευθείας πάνω στα επιθηλιακά κύτταρα, που αποτελούν τους γαλακτοπαραγωγικούς θύλακες και τους γαλακτοφόρους πόρους, καθώς επικάθονται στους υποδοχείς τους. Τα οιστρογόνα προκαλούν την όλο και πιο ταχεία διαίρεση των κυττάρων αυτών, δημιουργώντας χιλιάδες νέα κύτταρα. Αυτό γίνεται ενεργοποιώντας πολλά γονίδια που είναι υπεύθυνα για την ανάπτυξη και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων. Κατά την διαίρεση των κυττάρων αυτών είναι δυνατό να γίνει ένα λάθος, που θα οδηγήσει σε καρκινικές αλλαγές στο κύτταρο. Πολλά οιστρογόνα προκαλούν την όλο και ταχύτερη διαίρεση, πολλαπλασιασμό και ανάπτυξη των κυττάρων αυτών, επιταχύνοντας το «βιολογικό ρολόι» του κυττάρου. Αυτό σημαίνει ότι κάθε κύτταρο έχει ένα γονιδιακό ρολόι, το οποίο υπαγορεύει πόσο γρήγορα αναπτύσσεται ή διαιρείται. Υπάρχουν πολλά οιστρογόνα που επιταχύνουν αυτό το ρολόι. Αν τα κύτταρα αυτά είναι καρκινικά, αυτό που χρειάζονται για να διαιρεθούν και να αναπτυχθούν είναι ένα καύσιμο, και αυτό το καύσιμο είναι τα οιστρογόνα.

5.3 Υπερβολική ποσότητα Οιστρογόνων

Οι ωοθήκες, τα επινεφρίδια και τα λιποκύτταρα είναι οι κύριες πηγές παραγωγής οιστρογόνων. Αν η παραγωγή τους αυξηθεί, μεγάλες ποσότητες οιστρογόνων διοχετεύονται στην κυκλοφορία του αίματος, πράγμα που αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Ερευνητές του Πανεπιστημίου της Νέας Υόρκης μέτρησαν τα επίπεδα οιστρογόνων σε γυναίκες πολύ πριν αυτές αναπτύξουν καρκίνο του μαστού. Χρόνια αργότερα, μια έρευνα για την υγεία των γυναικών στο Πανεπιστήμιο της Νέας Υόρκης έδειξε ότι οι γυναίκες που έχουν περάσει στο στάδιο της εμμηνόπαυσης και που εμφάνισαν καρκίνο του μαστού είχαν ένα σημαντικά μεγαλύτερο αριθμό οιστρογόνων στο αίμα τους σε σχέση με τις γυναίκες που δεν είχαν καρκίνο. Άλλη μελέτη σε Κινέζες έδειξε ότι όσο υψηλότερα είναι τα επίπεδα οιστρογόνου τόσο μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Επίσης, οι Αμερικανίδες με οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού έχουν υψηλότερα επίπεδα οιστρογόνων.

Ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ολική υστερεκτομή, πριν από την ηλικία των 40, παρουσίασαν εκπληκτική μείωση κατά 75% στα κρούσματα καρκίνου του μαστού. Καθώς οι ωοθήκες είχαν αφαιρεθεί, ο οργανισμός τους παρήγαγε πολύ λίγα οιστρογόνα. Συνολικά, υπάρχουν δεκάδες μελέτες που συνδέουν τα υψηλά επίπεδα οιστρογόνων με την υψηλή επικινδυνότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού και τα χαμηλά επίπεδα με μικρό βαθμό επικινδυνότητας. Το πόσο αυξάνεται η επικινδυνότητα εξαρτάται επίσης από το είδος του οιστρογόνου που προσκολλάται στους υποδοχείς οιστρογόνων του στήθους.

5.3.1 Ισχυρά Οιστρογόνα

Το ισχυρότερο οιστρογόνο είναι η οιστραδιόλη. Όταν η οιστραδιόλη επικάθεται στον υποδοχέα οιστρογόνων, δημιουργεί ένα ισχυρό σήμα στο κύτταρο του στήθους για κυτταρική ανάπτυξη. Άλλα οιστρογόνα μπορεί να μεταφέρουν μικρότερη ισχύ. Όσο πιο ισχυρό είναι το οιστρογόνο τόσο μεγαλύτερες είναι οι πιθανότητες να προκαλέσει καρκίνο. Τα πολύ αδύναμα οιστρογόνα μπορούν στην πραγματικότητα να προστατέψουν από τον καρκίνο, εμποδίζοντας την πρόσβαση στον υποδοχέα, έτσι ώστε τα ισχυρά οιστρογόνα να μην μπορούν να εισέλθουν. Αυτό σημαίνει ότι πολύ μικρή ισχύς μεταφέρεται στο κύτταρο και το σήμα που φτάνει στο DNA του κυττάρου είναι αδύναμο, δημιουργώντας μικρό ενδεχόμενο κυτταρικής ανάπτυξης.

5.3.2 Χημικά Οιστρογόνα

Τα φυσικά και φυτικά οιστρογόνα δεν είναι τα μόνα που μπορούν να εφαρμόσουν στους υποδοχείς οιστρογόνων του μαστού. Κατά τον ίδιο τρόπο δρουν και ορισμένα συνθετικά χημικά. Τα παρασιτοκτόνα στις τροφές και το νερό, τα οποία αποκαλούνται χημικά οιστρογόνα, μπορούν να μιμηθούν τη βιολογική δράση των οιστρογόνων. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι έχουν την ίδια μορφολογία με τα φυσικά οιστρογόνα που παράγονται από τον οργανισμό. Έχουν, επίσης, παρόμοια μοριακή σύνθεση με τα φυσικά οιστρογόνα. Αυτά τα χημικά οιστρογόνα επικάθονται ακριβώς στους υποδοχείς οιστρογόνων και διεγείρουν τη διαίρεση και την ανάπτυξη των κυττάρων στους γαλακτοφόρους πόρους, όπως ακριβώς και τα πραγματικά οιστρογόνα. Παρόλο που υπάρχουν απειροελάχιστες ποσότητες αυτών των παρασιτοκτόνων στις τροφές και στο νερό, ο μαστός μπορεί να τα συγκεντρώσει σε υψηλά τοξικά επίπεδα. Ο μαστός είναι κατασκευασμένος από κύτταρα γαλακτοφόρων πόρων, που περιστοιχίζονται και υποστηρίζονται από λιποκύτταρα. Αυτά τα λιποκύτταρα είναι που μπορούν να συγκεντρώσουν χημικά σε τοξικά επίπεδα. Για παράδειγμα, τα λιποκύτταρα απορροφούν μια μορφή του παρασιτοκτόνου DDT μέσω της κυκλοφορίας του αίματος και το αποθηκεύουν σε συγκεντρώσεις 700 φορές μεγαλύτερες από αυτές που ανιχνεύονται στο αίμα.

5.3.3 Βλαβερά Οιστρογόνα

Τα οιστρογόνα κυκλοφορούν στο αίμα για λιγότερο από μία μέρα. Για να τα αποβάλει ευκολότερα ο οργανισμός, δίνει στα οιστρογόνα διαφορετικές μορφές. Ωστόσο, σύμφωνα με τους ερευνητές στο Κέντρο Πρόληψης Καρκίνου Strang στη Νέα Υόρκη, το ποια μορφή αποβολής κατασκευάζει το σώμα μπορεί να καθορίσει το αν θα εμφανιστεί καρκίνος του μαστού ή όχι. Τα προϊόντα που δημιουργούνται είναι «ωφέλιμα» ή «βλαβερά» οιστρογόνα. Τα ωφέλιμα φαίνεται ότι προστατεύουν από τον καρκίνο του μαστού, ενώ τα βλαβερά μπορεί να παίζουν ένα πολύ βασικό ρόλο στην πυροδότηση ανάπτυξης του καρκίνου. Οι τροφές μπορούν να αυξήσουν την ποσότητα των καλών οιστρογόνων. Μια διατροφή πλούσια σε σταυρανθή λαχανικά (κουνουπίδι, μπρόκολο, λαχανο), η άσκηση σε συνδυασμό με χαμηλό σωματικό λίπος και η μέτρια πρόσληψη αλκοόλ μειώνουν την παραγωγή βλαβερών οιστρογόνων.

5.3.4 Ανακυκλωμένα οιστρογόνα

Τα οιστρογόνα κυκλοφορούν στο αίμα για λιγότερο από μία μέρα. Στη συνέχεια, αποβάλλονται από το σώμα, όπου μέσω της κυκλοφορίας μεταφέρονται στο ήπαρ και από εκεί στο έντερο για απέκκριση. Αυτό όμως δεν είναι το τέλος της διαδικασίας. Δυστυχώς, τα οιστρογόνα μπορούν να απορροφηθούν από το έντερο και να περάσουν ξανά στο αίμα. Αυτό συμβαίνει, όταν η ποσότητα φυτικών ινών δεν επαρκεί για να δεσμεύσει τα οιστρογόνα στο έντερο, ώστε το σώμα να μην μπορεί να τα απορροφήσει ξανά, διασφαλίζοντας την αποβολή τους.

5.3.5 Ελεύθερα οιστρογόνα

Τα περισσότερα οιστρογόνα μεταφέρονται από τις ωθήκες και άλλα σημεία παραγωγής στην κυκλοφορία του αίματος πάνω σε ένα μόριο μεταφοράς, τη δεσμεύουσα γλοβουλίνη γεννητικής ορμόνης (sex hormone binding globulin – SHGB). Μόνο ένα «ελεύθερο» οιστρογόνο μπορεί να επικαθίσει σε έναν υποδοχέα οιστρογόνων στο μαστό. Όσο περισσότερα «ελεύθερα» οιστρογόνα κυκλοφορούν στο αίμα τόσο πιο υψηλός είναι ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Τα οιστρογόνα δεν μπορούν να επικαθίσουν στον υποδοχέα όσο είναι δεμένα στο φορέα τους. Ο κύριος ρυθμιστής των φορέων των οιστρογόνων είναι η ορμόνη ινσουλίνη (Βαποο Παρρία,), όσο περισσότερο μειώνεται η ινσουλίνη τόσο περισσότερους φορείς οιστρογόνων παράγει το σώμα. Μια χαμηλή σε λιπαρά διατροφή μειώνει, επίσης, την ποσότητα των ελεύθερων οιστρογόνων στις υγιείς γυναίκες που βρίσκονται στο στάδιο μετά την εμμηνόπαυση.

5.3.6 «Αντί-οιστρογόνα»

Αυτά είναι φάρμακα, όπως η ταμοξιφαίνη και η ραλοξιφαίνη. Αναστέλλουν σημαντικά τη δράση των οιστρογόνων, εμποδίζοντας την πρόσβαση τους στους υποδοχείς, έτσι ώστε να μη δημιουργείται σήμα ανάπτυξης μέσα στα κύτταρα του μαστού.

5.4 Παρατεταμένη Έκθεση σε Οιστρογόνα

Τα υψηλά επίπεδα οιστρογόνων αποτελούν ένα μόνο παράγοντα εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Ο άλλος είναι ο συνολικός χρόνος έκθεσης σε οιστρογόνα

καθόλη τη διάρκεια της ζωής. Όσο περισσότερα χρόνια διαρκεί η εμμηνόρροια, τόσο αυξάνεται ο κίνδυνος. Η πρόωμη εμφάνιση έμμηνης ρύσης αλλά και η καθυστερημένη εμμηνόπαυση σημαίνουν χρόνια αυξημένης έκθεσης σε οιστρογόνα. Τα κορίτσια με πρόωμη εμφάνιση εμμήνου ρύσεως, πριν από την ηλικία των 14 ετών, παρουσιάζουν 30% αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου. Οι γυναίκες που παρουσιάζουν καθυστερημένη εμμηνόπαυση, μετά τα 55, αντιμετωπίζουν 50% υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού από ό,τι οι γυναίκες που περνούν στο στάδιο της εμμηνόπαυσης πριν από την ηλικία των 45. Τα πιο ενδιαφέροντα στοιχεία προέρχονται από καθολικές μοναχές που μελετήθηκαν στην Ευρώπη πριν από 300 χρόνια. Αυτές οι μοναχές είχαν σημαντικά μεγαλύτερα ποσοστά εμφάνισης καρκίνου του μαστού από ότι παντρεμένες γυναίκες με παιδιά. Προφανώς, εκείνη την εποχή δεν εξετάζονταν με κάποιο συστηματικό επιστημονικό τρόπο, εντούτοις, με βάση όσα ξέρουμε σήμερα, αναγνωρίζουμε ότι η αιτία του καρκίνου τους ήταν η αδιάλειπτη ροή των οιστρογόνων.

Οι πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που αναπτύσσουν καρκίνο του μαστού έχουν σημαντικά μεγαλύτερες συγκεντρώσεις οιστραδιόλης ορού από τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που παραμένουν υγιείς. Η εκτίμηση των μακροπρόθεσμων συγκεντρώσεων οιστραδιόλης στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες είναι δύσκολη, και λίγα στοιχεία είναι διαθέσιμα, αλλά οι μελέτες που έχουν γίνει είναι συμβατές με την υπόθεση ότι οι σχετικά υψηλές συγκεντρώσεις οιστραδιόλης στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες συνδέονται επίσης με μια αύξηση στον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Οι γυναίκες σε πληθυσμούς με χαμηλά ποσοστά καρκίνου του μαστού έχουν χαμηλά επίπεδα οιστραδιόλης τόσο πριν όσο και μετά την εμμηνόπαυση. Οι συγκεντρώσεις οιστραδιόλης είναι πιθανώς ένας σημαντικός καθοριστικός παράγοντας του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού, αλλά περισσότερα στοιχεία απαιτούνται για να το επιβεβαιώσουν αλλά και για να ερευνήσουν τους πιθανούς ρόλους άλλων ορμονών (83).

6. Μελέτες με ομάδα Ελέγχου (case control study)

Η κύρια διαφορά ανάμεσα στις μελέτες ομάδων ατόμων και στις μελέτες ασθενών μαρτύρων είναι ότι στις δεύτερες η πάθηση που μελετάται έχει ήδη διαγνωσθεί. Έτσι στις μελέτες ασθενών μαρτύρων ο ερευνητής στρατολογεί μια ομάδα ασθενών και μια ομάδα υγιών μαρτύρων. Στην συνέχεια καταγράφει την συχνότητα ύπαρξης του παράγοντα κινδύνου στις δυο αυτές ομάδες και συγκρίνει τις αιτιολογίες.

Ένας τρόπος για να εκφρασθεί το αποτέλεσμα μιας μελέτης ασθενών μαρτύρων είναι ο λόγος πιθανοτήτων (odds ratio) αν λόγος πιθανοτήτων είναι μεγαλύτερος της ομάδας τότε η ύπαρξη του παράγοντα κινδύνου αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης του νοσήματος.

Οι μελέτες ασθενών μαρτύρων φαίνεται να είναι απλές στο σχεδιασμό του. Ωστόσο η δυσκολία έγκειται στην ύπαρξη προκατάληψης (bias) και η προκατάληψη στη μέτρηση (measurement bias).

Η προκατάληψη στην επιλογή αποτελεί το μεγαλύτερο πρόβλημα στο σχεδιασμό μιας μελέτης ασθενών μαρτύρων. Θεωρητικά, οι μάρτυρες θα πρέπει να επιλέγονται τυχαία από τη ίδια πηγή από όπου προέρχονται οι ασθενείς. Έτσι, αν οι ασθενείς με καρκίνο του μαστού (π.χ.) προέρχονται από γενικό πληθυσμό, το ίδιο θα πρέπει να συμβαίνει και με τους μάρτυρες. Σε αυτήν την περίπτωση, μια καλά σχεδιασμένη μελέτη θα πρέπει να καθορίσει τον τρόπο με τον οποίο θα επιλέξει το δείγμα των μαρτύρων καθώς και τον τρόπο με τον οποίο θα επικοινωνήσει μαζί τους. Επιπρόσθετα, θα πρέπει να βρει τρόπο να αντιμετωπίσει το ποσοστό των ατόμων που προσεγγίστηκαν αλλά δεν ανταποκρίθηκαν. Τέλος, θα πρέπει να βεβαιωθεί ότι οι μάρτυρες είναι πραγματικά υγιείς, δηλαδή δεν έχουν εκδηλώσει τη νόσο ούτε σε υποκλινικό στάδιο. Αν οι ασθενείς δεν προέρχονται από το γενικό πληθυσμό αλλά από ένα νοσοκομείο, τότε η επιλογή των μαρτύρων αποτελεί δύσκολο έργο. Θεωρητικά, θα μπορούσε να επιλέγει ένα δείγμα μαρτύρων που νοσηλεύονται στο νοσοκομείο για άλλη, εντελώς διαφορετική αιτία. Ωστόσο, είναι δεδομένο πως οι μάρτυρες που επιλέγονται από το νοσοκομείο, ανεξαρτήτως πάθησης, καπνίζουν, καταναλώνουν αλκοόλ και χρησιμοποιούν αντισυλληπτικά δισκία περισσότερο σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό. Ακόμη, η πάθηση τους μπορεί να σημαίνει την ύπαρξη επιπρόσθετων παραγόντων κινδύνου.

Όσο αφορά στο σφάλμα προκατάληψης στη μέτρηση, το πρόβλημα βρίσκεται στο να προσδιορισθεί με ακρίβεια η έκθεση στους παράγοντες κινδύνου. Συνήθως, οι ασθενείς θυμούνται με περισσότερη ένταση και ακρίβεια έκθεση σε παράγοντες κινδύνου σε σχέση με τους μάρτυρες.

Ένα επιπρόσθετο μεθοδολογικό θέμα στις μελέτες ασθενών –μαρτύρων είναι ο αριθμός των μαρτύρων που θα επιλεγούν. Αν ο αριθμός των ασθενών είναι μεγάλος, τότε η ιδανική αναλογία είναι ενός μάρτυρα για κάθε ασθενή (1:1). Αν το δείγμα ασθενών είναι μικρό, τότε η αναλογία των μαρτύρων μπορεί να αυξηθεί, αλλά δεν θα πρέπει να ξεπερνάει το (1:5) (85, 86, 87).

Β΄ ΜΕΡΟΣ (ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ)

ΜΕΛΕΤΗ ΑΣΘΕΝΩΝ-ΜΑΡΤΥΡΩΝ (Case-Control Study)

**«ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΟΥ ΡΥΘΜΟΥ ΑΠΩΛΕΙΑΣ ΒΑΡΟΥΣ ΓΥΝΑΙΚΩΝ
ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ
ΑΤΟΜΑ»**

1. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Ο καρκίνος του μαστού είναι η πιο συχνή αιτία θανάτου από κακοήθεις παθήσεις στον γυναικείο πληθυσμό, και ο τρίτος σε σειρά πιο συχνός καρκίνος στον κόσμο (1). Από πρόσφατες έρευνες της Αμερικανικής Εταιρείας Ογκολογίας (American Cancer Society – ACS) υπολογίστηκε ότι ο καρκίνος του μαστού θα αποτελέσει το 29% όλων των νέων κακοήθων νεοπλασιών και το 16% των θανάτων από καρκίνο στις γυναίκες (2). Η ετήσια εμφάνιση του καρκίνου του μαστού στις ΗΠΑ αυξάνεται εντυπωσιακά με την ηλικία (5 ανά πληθυσμό 100.000 25 ετών, που ανέρχονται σε 150 ανά 100.000, 50 ετών και σε περισσότερο από 200 ανά 100.000 75 ετών) (2).

Δεδομένου ότι οι πρόοδοι στην ανίχνευση και τη θεραπεία καρκίνου του μαστού έχουν βελτιώσει τις πιθανότητες της μακροπρόθεσμης επιβίωσης, η επανεμφάνιση της νόσου είναι ένα σημαντικό ζήτημα στη διαχείριση των επιζώντων από καρκίνο του μαστού, αφού ενέχονται κίνδυνοι και για άλλες παθολογικές καταστάσεις, όπως διαβήτης, καρδιαγγειακές παθήσεις, οστεοπόρωση, επειδή αυτές οι ασθένειες διατρέχουν αυξανόμενο κίνδυνο σε αυτές.

Σύνθετα πειραματικά και επιδημιολογικά στοιχεία δείχνουν έντονα την επίδραση των ορμονών και της διατροφής στην παθογένεση του καρκίνου του μαστού. Ο κίνδυνος για τον καρκίνο του μαστού αυξάνεται σταδιακά με την ηλικία εκτός από τις χώρες με διατροφικές συνήθειες που χαρακτηρίζονται από μειωμένη πρόσληψη λίπους (2). Κανένα στοιχείο στους ανθρώπους δεν αποδεικνύει ότι η αλλαγή της διατροφής μετά τη μαστεκτομή μειώνει τον κίνδυνο για επανεμφάνιση του καρκίνου του μαστού (2).

Εντούτοις έχει αποδειχθεί ότι διάφοροι θρεπτικοί παράγοντες τροποποιούν την πρόοδο της ασθένειας αλλά και της πρόγνωσης μετά από τη διάγνωση του καρκίνου του μαστού.

Υπάρχουν ιδιαίτερα στοιχεία ότι **η παχυσαρκία κατά διάγνωση** μπορεί να ασκήσει μια δυσμενή επίδραση στην πρόγνωση ή οποία εμφανίζεται να είναι ανεξάρτητη από σχετικούς με τον όγκο παράγοντες (3). Δεν έχει επαρκώς διευκρινιστεί εάν **η μείωση βάρους πριν την διάγνωση** μέσω της διατροφής, η αυξημένη σωματική δραστηριότητα, ή και τα δύο, τροποποιούν την ανωτέρω σχέση (4). Επιπλέον, το αυξημένο βάρος στο ανώτερο μέρος του σώματος, ή διαφορετικά η ανδροειδούς τύπου παχυσαρκία, έχει συνδεθεί σε μερικές μελέτες με αρνητική πρόγνωση σε ασθενείς με

καρκίνο μαστού τόσο πριν όσο και μετά την εμμηνόπαυση (4). Η κεντρική παχυσαρκία έχει συνδεθεί με υψηλά επίπεδα ορμονών φύλλου και ινσουλίνης (4). Τα υψηλά επίπεδα ινσουλίνης έχουν συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του μαστού και μειωμένη επιβίωση μετά από τη διάγνωση (5). Επίσης, τα υπάρχοντα στοιχεία δείχνουν ότι η αύξηση βάρους είναι **σύνηθες φαινόμενο** κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους μετά από τη διάγνωση και εμφανίζεται σε ποσοστό και 100% των γυναικών (3,4). Η αύξηση βάρους είναι πιο συχνή μεταξύ των γυναικών που ήταν προεμμηνοπαυσιακές στη διάγνωση και που έλαβαν τη βοηθητική χημειοθεραπεία ως τμήμα της θεραπείας (6). Η αύξηση βάρους στις γυναίκες με καρκίνου μαστού, φαίνεται, επίσης, **μοναδικό φαινόμενο**. Σε αντίθεση με τη συνήθη αύξηση βάρους, η αύξηση που παρουσιάζουν οι ασθενείς μετά από τη διάγνωση του καρκίνου του μαστού, χαρακτηρίζεται από την αύξηση του συνολικού βάρους σώματος και του λιπώδους ιστού, χωρίς να υπάρχει μεταβολή της άλιπης μάζας σώματος (αύξηση ή μείωση) (4). Εκτός από την επιβλαβή επίδραση στον αυτοσεβασμό, την εικόνα σώματος, και την ποιότητα της ζωής, υπάρχουν κάποια στοιχεία που δείχνουν ότι η αύξηση βάρους μετά από τη διάγνωση καρκίνου του μαστού μπορεί να αυξήσει το ποσοστό **επανεμφάνισης** και να απειλήσει τη μακροπρόθεσμη επιβίωση (4, 6).

Μέχρι τώρα, λαμβάνοντας υπόψη τα τρέχοντα στοιχεία, και σύμφωνα με τη θέση της Αμερικανικής Εταιρείας Ογκολογίας, η διατροφική καθοδήγηση για τις γυναίκες που έχουν διαγνωστεί με καρκίνο του μαστού είναι:

- Υγιής έλεγχος βάρους με έμφαση στην άσκηση (*τουλάχιστον τέσσερις ώρες εβδομαδιαίως*), για να συντηρηθεί ή να αυξηθεί η άλιπη (μυϊκή) μάζα σώματος,
- Μια διατροφή που ακολουθεί τις διαιτητικές οδηγίες για την πρόληψη καρκίνου. (*Κατανάλωση θρεπτικών τροφίμων, με έμφαση στις φυτικές πηγές. Κατανάλωση πέντε ή περισσότερα μερίδων ποικίλων λαχανικών και φρούτων κάθε ημέρα, κατανάλωση ακατέργαστων δημητριακών παρά επεξεργασμένα, περιορισμένη κατανάλωση κόκκινων κρεάτων, ειδικά υψηλών σε λίπος*) (7).

Εντούτοις, υπάρχει ανάγκη για την **πραγματοποίηση μελετών παρέμβασης** που θα εξετάσει την επίδραση των συγκεκριμένων διαιτητικών πλάνων στην αντιμετώπιση των ασθενών με καρκίνο του μαστού. Ένα τέτοιο διαιτητικό πλάνο είναι η παραδοσιακή διατροφή της Ελλάδας (*κρητική διατροφή πριν από τη δεκαετία του '60*), η οποία έχει αποτελέσει τη βάση της ελληνικής εκδοχής της "Μεσογειακής Διατροφής" (8,9). Οι αναλύσεις του προτύπου της Μεσογειακής Διατροφής αποκαλύπτουν την

παρουσία διαφόρων προστατευτικών ουσιών, όπως ισορροπημένη αναλογία ω-6 / ω-3 λιπαρών οξέων (EPA), υψηλά ποσά φυτικών ινών, αντιοξειδωτικά (ειδικά οι πολυφαινόλες από το ελαιόλαδο), βιταμίνες E και C, μερικά από τα οποία έχουν αποδειχθεί ότι συνδέονται με χαμηλότερο κίνδυνο καρκίνου, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του μαστού (8). Αυτό το διαιτητικό σχέδιο περιέχει, επίσης, φυτοοιστρογόνα (παραγόμενες από τα φυτά χημικές ουσίες με οιστρογονικές ιδιότητες), όπως οι λιγνάνες στο σιτάρι, τα φρούτα, τα φασόλια και τα καρύδια. Τα ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα φάνηκε ότι έχουν τη δυνατότητα να προστατεύσουν από την ανάπτυξη και την πρόοδο καρκίνου (10). Επιπλέον, οι πρόσφατες μελέτες παρέμβασης στους ασθενείς με καρκίνο μαστού δείχνουν ότι ω-3 λιπαρά οξέα, και το δοκοσαεξανεϊκό οξύ (DHA) ειδικότερα, αυξάνουν την ανταπόκριση στους χημειοπροστατευτικούς παράγοντες (8).

2. ΣΚΟΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Έγινε μία μελέτη με ομάδα ελέγχου (case control) με απώτερο σκοπό να καταγραφεί η μεταβολή βάρους σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού (case group) και να συγκριθεί ο ρυθμός απώλειας βάρους με φυσιολογικά άτομα (control group) έπειτα από διατροφική παρέμβαση και στις δύο ομάδες.

3. ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

3.1 ΔΕΙΓΜΑ

Γυναίκες (n=40), από το Κέντρο Μαστού του Νοσοκομείου ΙΑΣΩ, ηλικίας 30 - 73 ετών με διηθητικό καρκίνο του μαστού, που πρόκειται να υποβληθούν, ή υποβάλλονται, σε χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία ή ορμονοθεραπεία, ή που έχουν ολοκληρώσει την θεραπεία σε παρελθόντα έτη (έως πέντε).

3.2 ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ

3.2.1 Διατροφικό και Κοινωνικό Ιστορικό

Ερωτηματολόγιο με πληροφορίες που αφορούν σε συγκεκριμένα επιδημιολογικά δεδομένα (ηλικία εμμηναρχής, θηλασμός τέκνων, εμμηνόπαυση, κληρονομικότητα κτλ), στον τρόπο ζωής, στις ώρες εργασίας, στις θρησκευτικές πεποιθήσεις σε σχέση με διατροφή (νηστείες, αποχή) και στην εκτίμηση τυχόν τροφικών αλλεργιών, διατροφικών προτιμήσεων ή αποστροφών (**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**). Η αξιολόγηση της τήρησης ή όχι του προγράμματος διατροφής έγινε με την χρήση 7 –ήμερου Ημερολογίου Καταγραφής Τροφίμων (**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**).

Διαιτολογικό Ιστορικό: Ερωτήσεις σχετικές με τα γεύματα, τα τρόφιμα που καταναλώνονται σε αυτά, τη συχνότητα και την ποσότητα κατανάλωσης, ώστε να σχηματιστεί μια πλήρη εικόνα της διαιτητικής πρόσληψης του ατόμου για ένα μεγάλο χρονικό διάστημα.

7-ήμερο Ημερολόγιο Καταγραφής Τροφίμων: Ποσοτική καταγραφή των τροφών που καταναλώθηκαν κατά την διάρκεια της εβδομάδας και σε κάθε γεύμα.

3.2.2 Ιατρικό Ιστορικό και Ιστορικό Φαρμάκων

Ιατρικό ιστορικό: Πληροφορίες για την κατάσταση υγείας στην παρούσα φάση αλλά και τυχόν προβλήματα υγείας στο παρελθόν. Επίσης παίρνονται πληροφορίες για τυχόν ψυχολογικά προβλήματα.

Ιστορικό φαρμάκων: Επικεντρώνεται στις πιθανές αλληλεπιδράσεις φαρμάκων που πιθανόν οδηγούν σε διατροφικές ελλείψεις. Στην κατηγορία ανήκουν τα φάρμακα με συνταγή γιατρού, αυτά χωρίς τη συνταγή γιατρού ή ακόμα και πιθανά συμπληρώματα διατροφής.

3.3 ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΑ ΚΑΙ ΣΥΣΤΑΣΗ ΣΩΜΑΤΟΣ

3.3.1 Δείκτης Μάζας Σώματος

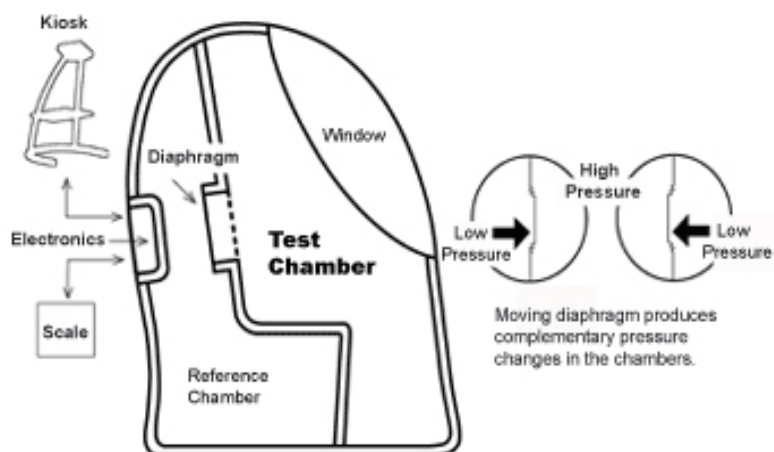
Ο ΔΜΣ δίνεται από τον λόγο Βάρος (kgf) / Ύψος² (m²). Ο δείκτης αυτός δεν μετράει το ποσοστό του λίπους. Ένα άτομο που, από την τιμή του ΔΜΣ, φαίνεται παχύσαρκο ή και υπέρβαρο μπορεί στην πραγματικότητα να έχει χαμηλό ποσοστό λίπους και να μην είναι παχύσαρκο, αν για παράδειγμα έχει αυξημένο οστικό ή μυϊκό ιστό.

3.3.2 Περιφέρειες (ΜΕΖΟΥΡΑ)

Περιφέρεια Μέσης: Η μεζούρα τοποθετείται οριζόντια στο σημείο του αφαλού και παίρνεται η περιφέρεια ακολουθώντας την νοητή γραμμή γύρω από την μέση. (το στενότερο σημείο της μέσης)

3.3.3 Σύσταση Σώματος

BOD POD: Ο προσδιορισμός της σωματικής σύστασης πραγματοποιήθηκε με την μέθοδο της αεροπυκνομετρίας με την συσκευή Bod Pod (Life Measurement Instruments, Concord, Calif.). Αυτή η συσκευή σχεδιάστηκε σε συνεργασία με το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας των Ηνωμένων Πολιτειών. Ο προσδιορισμός της σωματικής σύστασης χρησιμοποιώντας αυτήν την μέθοδο βασίζεται σε παρόμοιες αρχές με αυτές που χρησιμοποιούνται στην υδροστατική ζύγιση. Για παράδειγμα οι διαφορές πυκνότητας ανάμεσα στον άλιπο και λιπώδη ιστό. Η συνολική πυκνότητα του σώματος μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον προσδιορισμό του ποσοστού λίπους και μυϊκού ιστού. Καθώς το άτομο κάθεται μέσα στον θάλαμο ειδικοί υπολογιστικοί αισθητήρες προσδιορίζουν την ποσότητα αέρα που μετατοπίζεται από



το σώμα του. Η διαδικασία μέτρησης είναι γρήγορη, ακριβής και εύκολη. Μία πλήρης αξιολόγηση παίρνει περίπου 10 λεπτά.

ΠΩΣ ΜΕΤΡΑΤΑΙ Η ΣΩΜΑΤΙΚΗ ΣΥΣΤΑΣΗ

Το σύστημα αποτελείται από ένα θάλαμο, ολοκληρωμένο υπολογιστικό σύστημα, οθόνη, πληκτρολόγιο εισαγωγής δεδομένων, λογισμικό και στάνταρτ βαθμονόμησης. Ο δοκιμαζόμενος πρέπει να φορά ένα εφαρμοστό μαγιά και σκουφάκι κεφαλής ώστε να μην υπάρχουν θύλακες παγιδευμένου αέρα καθώς το σύστημα προσδιορίζει τον όγκο μέσω της μετατόπισης του αέρα. Μετά την αρχική μέτρηση του σωματικού όγκου, ο δοκιμαζόμενος αναπνέει φυσιολογικά σε έναν αναπνευστικό σωλήνα έτσι ώστε να μετρηθεί η πίεση των αεροφόρων οδών. Ο δοκιμαζόμενος αναπνέει φυσιολογικά στον αναπνευστικό σωλήνα και κατόπιν φυσά τρεις φορές. Η οθόνη του υπολογιστή καταγράφει τον βαθμό εκμάθησης της τεχνικής από τον δοκιμαζόμενο και αυτό αυτόματα υπολογίζεται ώστε να εξασφαλιστεί η αξιοπιστία μέτρησης. Το πρόγραμμα χρησιμοποιεί την φόρμουλα Siri (12). Κατόπιν εμφανίζεται στην οθόνη η σωματική σύσταση (ποσοστό σωματικού λίπους και άλιπης μάζας, συνολικό βάρος) και τα αποτελέσματα εκτυπώνονται (11).

3.4 ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΑ ΕΝΤΥΠΙΑ (ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ)

- ⇒ Γενικές Συμβουλές για Ισορροπημένη Διατροφή
- ⇒ Γενικές Οδηγίες για την Διατροφική σας Υποστήριξη
- ⇒ Συμβουλές Κατά την Διάρκεια της Θεραπείας
- ⇒ Γενικές Συστάσεις για Υπερλιπιδαιμία
- ⇒ Γενικές Συστάσεις για Αναιμία
- ⇒ Γενικές Συμβουλές για Ναυτία

3.5 ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΓΙΑ ΑΠΩΛΕΙΑ ΒΑΡΟΥΣ

Για μία περίοδο τριών μηνών, οι συμμετέχουσες και των δύο ομάδων ακολούθησαν δίαιτα για απώλεια βάρους. Οι ημερήσιες θερμιδικές ανάγκες υπολογίστηκαν από την εξίσωση του Βασικού μεταβολικού ρυθμού (Basal Metabolic Rate-BMR) των Harris και Benedict πολλαπλασιασμένη κάθε φορά με έναν παράγοντα

δραστηριότητας (Activity Factor - AF) που κυμάνθηκε από 1,3 έως 1,5, ανάλογα με το επίπεδο δραστηριότητας της κάθε συμμετέχουσας. Επιπρόσθετα, ανάλογα με το στάδιο της θεραπείας, ο παράγοντας δραστηριότητας αθροίστηκε με έναν παράγοντα τραύματος (Injury Factor - IF), ο οποίος ορίστηκε για: ορμονοθεραπεία = 0, ακτινοβολίες = 1,2, χημειοθεραπεία = 1,4.

Τα μακροθρεπτικά συστατικά του διαιτολογίου καθορίστηκαν ως εξής:

- πρωτεΐνες: 1-1,2 gr/kgf σωματικού βάρους (αυτό ανέρχεται σε τουλάχιστον 20 – 25 % των συνολικών θερμίδων - ανάλογα με το στάδιο της θεραπείας)
- λίπη: 30 % των ενεργειακών αναγκών με αναλογία 1:2:2 SFA : MUFA : PUFA
- Υδατάνθρακες: υπόλοιπες θερμίδες

Για τον υπολογισμό των τελικών θερμίδων η απώλεια βάρους ορίστηκε σε 0,5 kgf την εβδομάδα για όλες τις συμμετέχουσες. Σε καμία συμμετέχουσα δεν δόθηκε δίαιτα < 1200 kcal.

Το καθημερινό διαιτητικό πλάνο βασίστηκε στην Μεσογειακή Διατροφή. Η μεσογειακή διατροφή χαρακτηρίζεται

- Αυξημένη κατανάλωση φρούτων, λαχανικών, οσπρίων και ολόκληρων σπόρων.
- Συχνή κατανάλωση ψαριών,
- μέτρια πρόσληψη οινοπνεύματος (κυρίως κρασί),
- μέτρια κατανάλωση γάλακτος και γαλακτοκομικών προϊόντων
- χαμηλή πρόσληψη ζωικών προϊόντων και επεξεργασμένων υδατανθράκων.
- Το ελαιόλαδο ως βασική πηγή λίπους.

Οι υδατάνθρακες είναι κυρίως σύνθετοι (κριθαρένιο παξιμάδι, ολικής αλέσεως δημητριακά πρωινού, όσπρια, ψωμί ολικής αλέσεως, φρούτα κλπ). Αυτά είναι τρόφιμα με χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη. Ο γλυκαιμικός δείκτης μιας πλούσιας σε υδατάνθρακες διατροφής όχι μόνο έχει επιπτώσεις στην έκκριση της ινσουλίνης, αλλά έχει επιπτώσεις και στην όρεξη, τη πρόσληψη ενέργειας και το σωματικό βάρος. Η κατανάλωση τροφίμων με χαμηλός γλυκαιμικό δείκτη αυξάνει τον κορεσμό και μειώνει το αίσθημα της πείνας σε σύγκριση με τα προϊόντα με υψηλό γλυκαιμικό δείκτη (Vermunt SHF *et al*

2003). Τρόφιμα με υψηλό γλυκαιμικό δείκτη, όπως τα ζυμαρικά, το ρύζι και η πατάτα, περιέχονται με μέτρο στο εβδομαδιαίο διαιτητικό πλάνο.

Κύρια πηγή λίπους είναι το ελαιόλαδο το οποίο είναι πλούσιο σε μονοακόρεστα (MUFA) και ω-3 πολυακόρεστα (PUFA), και φτωχό σε κορεσμένα (SFA) λιπαρά οξέα. Ο κύριος τύπος λιπιδίου στο ελαιόλαδο είναι τα μονοακόρεστα λιπίδια.

Η μεσογειακή διατροφή, επίσης, περιέχει σε μεγάλη συχνότητα την κατανάλωση ψαριών και θαλασσινών. Τα ψάρια και τα θαλασσινά αποτελούν πλούσια πηγή ω-3 λιπαρών οξέων. Γενικότερα, οι κυρίαρχες πηγές ω-3 στη διατροφή είναι τα φυτικά έλαια και τα ψάρια. Δευτερεύουσες πηγές αποτελούν τα καρύδια, ο κρόκος του αυγού και ορισμένα φρούτα και λαχανικά. Ο ρόλος των PUFA στην αντίσταση στην ινσουλίνη και στην παχυσαρκία θεωρείται ουδέτερος ή ακόμα και προστατευτικός. Τα PUFA αυξάνουν τον αριθμό των υποδοχέων ινσουλίνης και την ευαισθησία τους στην ινσουλίνη. Σύμφωνα με τους Bottcher H και Furst P, 2001, τα διαιτητικά PUFA είναι ευεργετικά στην παρεμπόδιση της παχυσαρκίας και της αντίστασης στην ινσουλίνη, αυξάνουν την θερμογένεση, μειώνουν τη λιπώδη μάζα και βελτιώνουν την εκκαθάριση γλυκόζης.

Η δίαιτα χαρακτηρίζεται από υψηλή περιεκτικότητα σε φυτικές ίνες ύψους 15-30 γραμμ. / ημέρα. Οι φυτικές ίνες συμβάλουν στην απώλεια βάρους σε υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα. Ο μηχανισμός δράσης, έτσι όπως παρουσιάστηκε στο 6th International Congress on Obesity (Japan) 1990, δείχνει ότι οι φυτικές ίνες μπορούν να μετριάσουν την πρόσληψη ενέργειας (τα πεπτικά ένζυμα του ανθρώπινου σώματος δεν τις υδρολύουν και δεν δίνουν ενέργεια ή η ενέργεια που δίνουν είναι πολύ μικρή), όπως και να μειώσουν την απορρόφηση ενέργειας (οδηγώντας σε αίσθημα κορεσμού). Οι φυτικές ίνες δεσμεύουν μικρές ποσότητες χοληστερόλης και λίπους τα οποία αποβάλλονται χωρίς να χρησιμοποιηθούν στον μεταβολισμό. Οι ίνες συμβάλουν στη μείωση των διακυμάνσεων της γλυκόζης αίματος και έτσι ωφελούν και τον μεταβολισμό των σακχάρων

Δείγμα διαιτολογικού πλάνου παρατίθεται στο **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV**.

4. ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η παραπάνω μελέτη ήταν μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων (case control), η οποία διήρκησε τρεις μήνες και πραγματοποιήθηκε στο Κέντρο Μαστού και στο Κέντρο Διατροφικής Υποστήριξης και Διαιτολογίας του μαιευτηρίου ΙΑΣΩ

4.1 Χαρακτηριστικά Δείγματος

Το δείγμα στην μελέτη μας αποτελείται από 2 ομάδες. Η μία ομάδα ήταν η ομάδα παρέμβασης, που αποτελείτο από 14 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με διαγνωσμένο και χειρουργημένο καρκίνο του μαστού με ηλικίες που κυμαίνονταν από 37 έως 73 ετών (μέσος όρος $46,04 \pm 8,92$), με μέσο σωματικό βάρος $74,13 \pm 11,59$ kg, μέση λιπώδη μάζα $33,01 \pm 9,87$ kg, μέσο Δείκτη Μάζας Σώματος (BMI) $28,73 \pm 5,04$ kg/m² και μέση τιμή περιφέρειας μέσης $87,94 \pm 14,56$ cm. Η δεύτερη ομάδα ήταν η ομάδα ελέγχου, που αποτελείτο από 26 γυναίκες χωρίς κάποια παθολογική κατάσταση με ηλικίες που κυμαίνονταν από 30 έως 73 ετών ($50,00 \pm 10,28$), με μέσο σωματικό βάρος $79,77 \pm 14,05$ kg, μέση λιπώδη μάζα $37,78 \pm 11,70$ kg, μέσο Δείκτη Μάζας Σώματος (BMI) $30,59 \pm 5,40$ kg/m² και μέση τιμή περιφέρειας μέσης $95,66 \pm 15,33$ cm (Πίνακας 1). Παρατηρούμε, επιπλέον, ότι μεταξύ της ομάδας παρέμβασης και της ομάδας ελέγχου δεν παρουσιάζονται στατιστικά σημαντικές διαφορές σχετικά με την ηλικία και τα ανθρωπομετρικά δεδομένα.

Πίνακας 1: Χαρακτηριστικά των 2 ομάδων (ΜΟ+ΤΑ)* στην έναρξη της παρέμβασης.

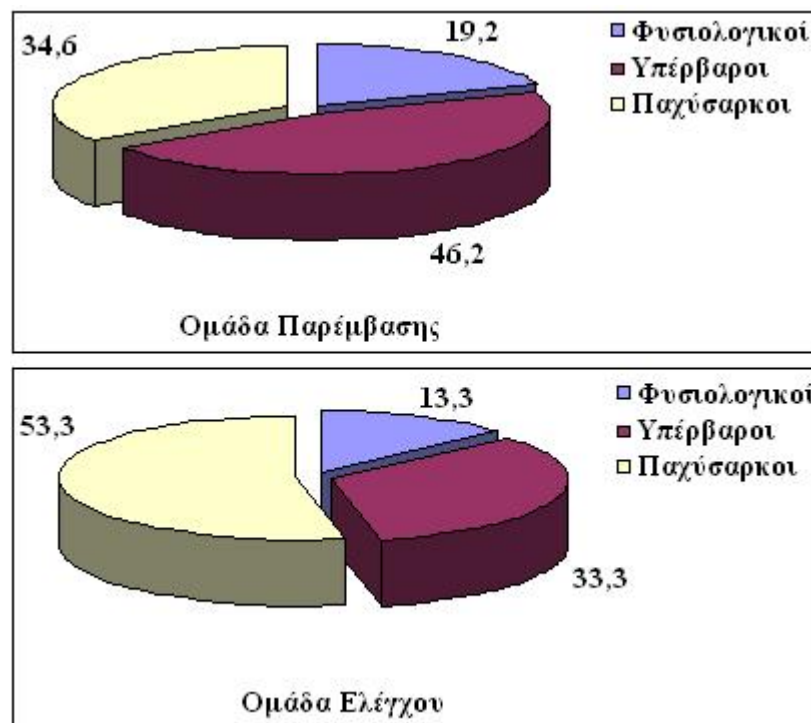
	Ομάδα παρέμβασης	Ομάδα ελέγχου	P-value
ΗΛΙΚΙΑ (έτη)	46,04±8,92	50,00±10.28	0,227
ΥΨΟΣ (m)	1,608±0,04	1,615±0,05	0,704
ΣΩΜΑΤΙΚΟ ΒΑΡΟΣ (kg)	74,13±11,59	79,77±14,05	0,212
ΛΙΠΩΔΗΣ ΜΑΖΑ (kg)	33,01±9,87	37,78±11,70	0,196
ΛΙΠΩΔΗΣ ΜΑΖΑ %	43,75±6,80	46,49±6,99	0,232
ΔΕΙΚΤΗΣ ΜΑΖΑΣ ΣΩΜΑΤΟΣ (kg/m²)	28,73±5,04	30,59±5,40	0,288
ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑ	87,94±14,56	95,66±15,33	0,125

ΜΕΣΗΣ (cm)			
-------------------	--	--	--

*ΜΟ: Μέσος Όρος, ΤΑ: Τυπική Απόκλιση

Στο σημείο αυτό αξίζει να αναλυθεί εκτενέστερα ο Δείκτης Μάζας Σώματος για κάθε ομάδα και στο συνολικό δείγμα.

Δείκτης Μάζας Σώματος B / Y^2 : 18 – 24,9 Φυσιολογικοί
(Body Mass Index – BMI) 25 – 29,9 Υπέρβαροι
 30 < Παχύσαρκοι

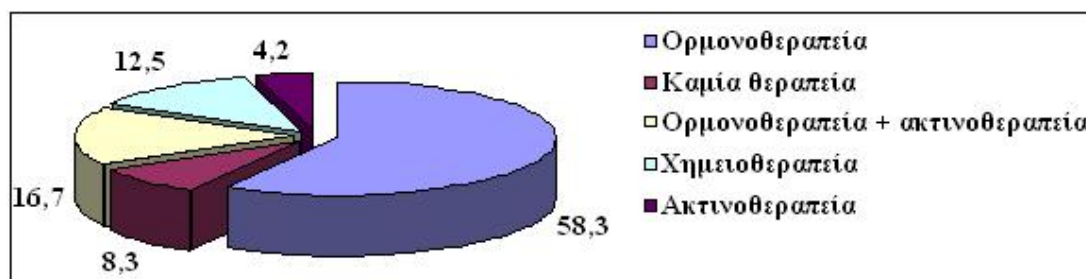


Διάγραμμα 1. Ποσοστιαία κατανομή της ομάδας παρέμβασης και της ομάδας ελέγχου σύμφωνα με τον Δείκτη Μάζας Σώματος (BMI).

Έπειτα από ανάλυση των δεδομένων της ποσοστιαίας κατανομής της ομάδας παρέμβασης και της ομάδας ελέγχου σύμφωνα με τον Δείκτη Μάζας Σώματος παρατηρούμε ότι στην ομάδα παρέμβασης 19,2% του δείγματος είναι φυσιολογικά (BMI: 18 – 24,9 kg/m²), 46,2% των ατόμων είναι υπέρβαροι (BMI: 25 – 29,9 kg/m²) και 34,6% κατατάσσονται στους παχύσαρκους (BMI: 30 < kg/m²). Αντίστοιχα, στη 2^η ομάδα ποσοστό 13,3% των ατόμων, που αποτελούσαν την ομάδα ελέγχου,

κατατάσσονταν στην κατηγορία των φυσιολογικών ατόμων (BMI: 18 – 24,9 kg/m²), 33,3% των ατόμων βρίσκονταν στην κατηγορία των υπέρβαρων (BMI: 25 – 29,9 kg/m²) και τέλος το 53,3% αποτελούσε την κατηγορία των παχύσαρκων (BMI: 30 < kg/m²). Έπειτα από στατιστική ανάλυση των δεδομένων του Δείκτη Μάζας Σώματος προέκυψε ότι οι δύο ομάδες δεν είχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές (P-value 0,503).

Είναι σημαντικό να αναφέρουμε ότι στην ομάδα παρέμβαση μετά την χειρουργική αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού (ολική αφαίρεση μαστού είτε ογκεκτομή) έως και την ημέρα έναρξης της διατροφικής παρέμβασης είχε πρόσληψη βάρους κατά μέσο όρο 10,2 ± 7.72 kg. Επίσης η θεραπευτική αγωγή που ακολουθούσαν οι συμμετέχοντες της ομάδας παρέμβασης δεν ήταν για όλους η ίδια. Πιο συγκεκριμένα, 58,3% του πληθυσμού της ομάδας παρέμβασης ακολουθούσε ορμονική αγωγή, 8,3% δεν ακολουθούσε αγωγή, 16,7% πραγματοποιούσε ακτινοθεραπείες παράλληλα με ορμονοθεραπεία, 12,5% ακολουθούν συγκεκριμένο αριθμό κύκλων χημειοθεραπείας και 4,2% έκανε μόνο ακτινοθεραπείες. Τα ποσοστά παρατίθενται και στο παρακάτω (Διάγραμμα 2).



Διάγραμμα 2: Ποσοστιαία κατανομή της θεραπευτικής αγωγής που ακολουθούσε η ομάδα παρέμβασης στην έναρξη της διατροφικής παρέμβασης.

Στην πρώτη επίσκεψη (baseline), γινόταν διατροφική αξιολόγηση και στις δύο ομάδες (παρέμβασης – ελέγχου). Πραγματοποιούνταν μέτρηση της περιφέρειας μέσης, BOD POD. Έπειτα δίνονταν 7 – ήμερο Ημερολόγιο Καταγραφής Τροφίμων δινόταν το οποίο αναφερόταν από την έναρξη του διατροφικού προγράμματος και μετά. Τέλος, ανάλογα με το στάδιο της θεραπείας και τα προβλήματα υγείας δίνονταν τα αντίστοιχα ενημερωτικά έντυπα (Συμβουλές Κατά την Διάρκεια της Θεραπείας, Γενικές Συμβουλές για Ναυτία, Γενικές Συστάσεις για Υπερλιπιδαιμία, Γενικές Συστάσεις για Αναιμία), ενώ σε όλα τα περιστατικά δόθηκε το έντυπο που αφορούσε στις Γενικές Συμβουλές για Ισορροπημένη Διατροφή. Την επόμενη μέρα τα άτομα που συμμετείχαν

στην ομάδα παρέμβασης και στην ομάδα ελέγχου αντίστοιχα, λάμβαναν **εξατομικευμένο** Διατροφικό Πρόγραμμα για Απώλεια Βάρους το οποίο και έπρεπε να ακολουθήσουν.

Η δεύτερη επίσκεψη για τα άτομα και των 2 ομάδων οριζόταν δεκαπέντε ημέρες μετά, και στην συνέχεια η παρακολούθηση γινόταν ανά μήνα, μέχρι την συμπλήρωση των 3 μηνών. Οι συμμετέχουσες σε όλες τις επισκέψεις έφεραν συμπληρωμένο το 7 – ήμερο Ημερολόγιο Καταγραφής Τροφίμων, ώστε να διαγνωσθεί αν ακολούθησαν ή όχι το πρόγραμμα, και έκαναν μόνο μέτρηση BOD POD. Στην τελευταία επίσκεψη οι συμμετέχουσες έκαναν τις ίδιες μετρήσεις με τη πρώτη επίσκεψη (περιφέρεια μέσης, BOD POD).

5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η ανάλυση των δεδομένων που συλλέξαμε στην αρχή και στο τέλος της μελέτης παρέμβασης που πραγματοποιήσαμε, έγινε με την βοήθεια του στατιστικού προγράμματος SPSS 15.0

Στον *πίνακα 2* παρατηρούμε ότι η διατροφική παρέμβαση είχε θετικά αποτελέσματα συγκρίνοντας τις τιμές των ανθρωπομετρικών δεδομένων που συγκεντρώσαμε την αρχή της μελέτης σε σχέση με τα αποτελέσματα στο τέλος. Παρόλα αυτά, μεταξύ των δύο ομάδων, της ομάδας παρέμβασης και της ομάδας ελέγχου, διάφορες δεν παρουσιάζουν στατιστικά σημαντικές διαφορές όσον αφορά τα ανθρωπομετρικά δεδομένα (Σωματικό Βάρος, Λιπώδης Μάζα, Ποσοστό Λιπώδους Μάζας, Δείκτης Μάζας Σώματος και Περιφέρεια Μέσης)

Πίνακας 2: Χαρακτηριστικά ανθρωπομετρικών δεδομένων των 2 ομάδων (ΜΟ+ΤΑ)* μετά την παρέμβαση.

	Ομάδα παρέμβασης	Ομάδα ελέγχου	P-value
ΣΩΜΑΤΙΚΟ ΒΑΡΟΣ (kg)	71,52±10,36	75,32±14,06	0,384
ΛΙΠΩΔΗΣ ΜΑΖΑ (kg)	31,47±9,03	32,87±2,84	0,680
ΛΙΠΩΔΗΣ ΜΑΖΑ %	43,29±7,26	42,89±6,62	0,860
ΔΕΙΚΤΗΣ ΜΑΖΑΣ ΣΩΜΑΤΟΣ (kg/m²)	27,72±4,59	28,81±0,90	0,501
ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑ ΜΕΣΗΣ (cm)	86,40±14,09	91,42±14,58	0,303

*ΜΟ: Μέσος Όρος, ΤΑ: Τυπική Απόκλιση

Παρατηρώντας τα αποτελέσματα των ανθρωπομετρικών δεδομένων που συλλέξαμε (πίνακας 3) κατά τη τρίμηνη παρέμβαση για την ομάδα παρέμβασης μεμονωμένα, διαπιστώνουμε την αποτελεσματικότητα της διατροφικής παρέμβασης εφόσον υπήρχε μείωση όλων των ανθρωπομετρικών δεδομένων, δηλαδή, του σωματικού βάρους, της λιπώδους μάζας και του ποσοστού αυτής, του δείκτη μάζας σώματος και της περιφέρειας μέσης. Παρόλα αυτά, δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην απώλεια λιπώδους μάζας, περιφέρεια μέσης και του ποσοστού λιπώδους μάζας. Αντίθετα βλέπουμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά την απώλεια σωματικού βάρους και κατά συνέπεια τη μείωση του δείκτη μάζας σώματος.

Πίνακας 3: Σύγκριση ανθρωπομετρικών δεδομένων της ομάδας παρέμβασης στην αρχή και στο τέλος της τρίμηνης παρέμβασης.

	Πριν την παρέμβαση	Μετά την παρέμβαση	P-value
ΣΩΜΑΤΙΚΟ ΒΑΡΟΣ (kg)	74,13±11,59	71,52±10,36	0,001
ΛΙΠΩΔΗΣ ΜΑΖΑ (kg)	33,01±9,87	31,47±9,03	0,132
ΛΙΠΩΔΗΣ ΜΑΖΑ %	43,75±6,80	43,29±7,26	0,696
ΔΕΙΚΤΗΣ ΜΑΖΑΣ ΣΩΜΑΤΟΣ (kg/m²)	28,73±5,04	27,72±4,59	0,001
ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑ ΜΕΣΗΣ (cm)	87,94±14,56	86,40±14,09	0,132

Παρατηρώντας τα αποτελέσματα των ανθρωπομετρικών δεδομένων που συλλέξαμε (πίνακας 4) κατά την τρίμηνη παρέμβαση για την ομάδα ελέγχου μεμονωμένα, διαπιστώνουμε ότι η διατροφική παρέμβαση παρουσίασε θετικά αποτελέσματα εφόσον υπήρχε μείωση όλων των ανθρωπομετρικών δεδομένων, δηλαδή, του σωματικού βάρους, της λιπώδους μάζας και του ποσοστού αυτής, του δείκτη μάζας σώματος και της περιφέρειας μέσης. Στην συγκεκριμένη ομάδα όλες οι παράμετροι παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική μείωση

Πίνακας 4: Σύγκριση ανθρωπομετρικών δεδομένων της ομάδας ελέγχου στην αρχή και στο τέλος της τρίμηνης παρέμβασης.

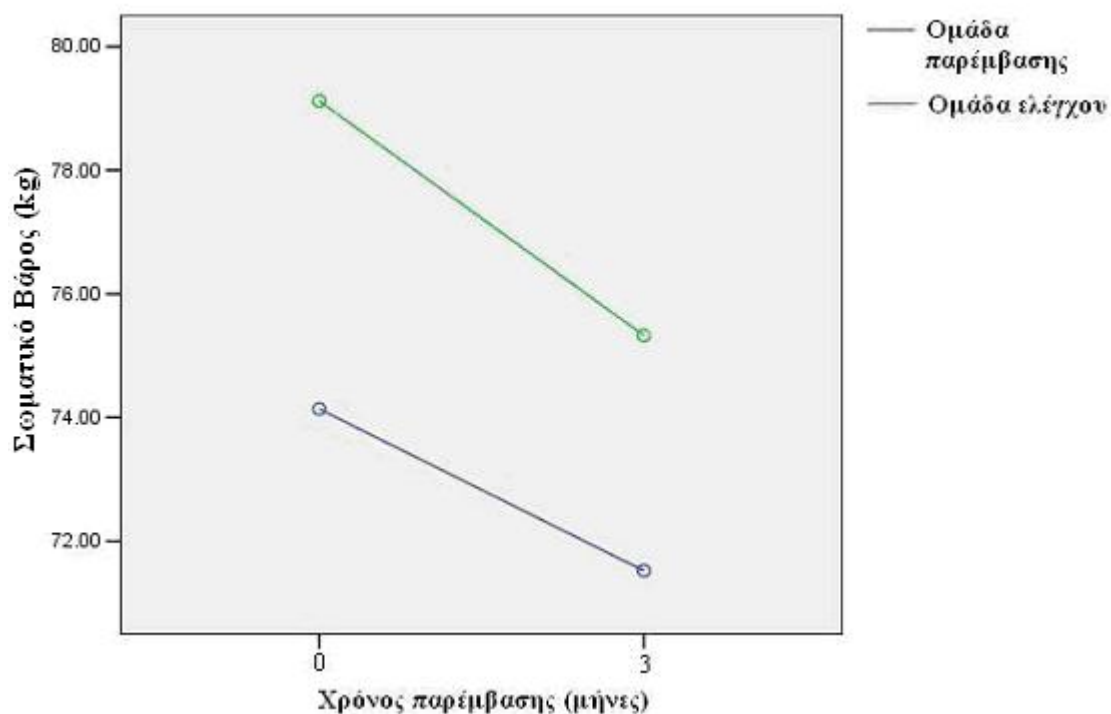
	Πριν παρέμβαση	Μετά παρέμβαση	P-value
ΣΩΜΑΤΙΚΟ ΒΑΡΟΣ (kg)	79,77±14,05	75,32±14,06	0,001
ΛΙΠΩΔΗΣ ΜΑΖΑ (kg)	37,78±11,70	32,87±2,84	0,001
ΛΙΠΩΔΗΣ ΜΑΖΑ %	46,49±6,99	42,89±6,62	0,001
ΔΕΙΚΤΗΣ ΜΑΖΑΣ ΣΩΜΑΤΟΣ (kg/m²)	30,59±5,40	28,81±0,90	0,001
ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑ ΜΕΣΗΣ (cm)	95,66±15,33	91,42±14,58	0,001

Στη συνέχεια της μελέτης χρησιμοποιήσαμε την τεχνική επαναλαμβανόμενων μετρήσεων (repeated measures) με σκοπό να ελέγξουμε πιθανές διαφορές στις μεταβολές των ανθρωπομετρικών δεδομένων κατά τη διάρκεια της τρίμηνης παρέμβασης μεταξύ των 2 ομάδων. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, όπως διαμορφώθηκαν παρακάτω (πίνακας 5), διαπιστώνουμε ότι οι ανθρωπομετρικοί παράμετροι δεν άλλαξαν με διαφορετικό τρόπο μεταξύ των δύο ομάδων. Συνεπώς φαίνεται πως η παρέμβαση είχε τα ίδια αποτελέσματα ανεξαρτήτως ομάδας. Βέβαια, παρατηρώντας ενδελεχώς τα αποτελέσματα μπορούμε να διακρίνουμε ότι η λιπώδης μάζα και η περιφέρεια μέσης τείνουν να παρουσιάσουν στατιστικά σημαντική διαφορά (P-value: 0,086).

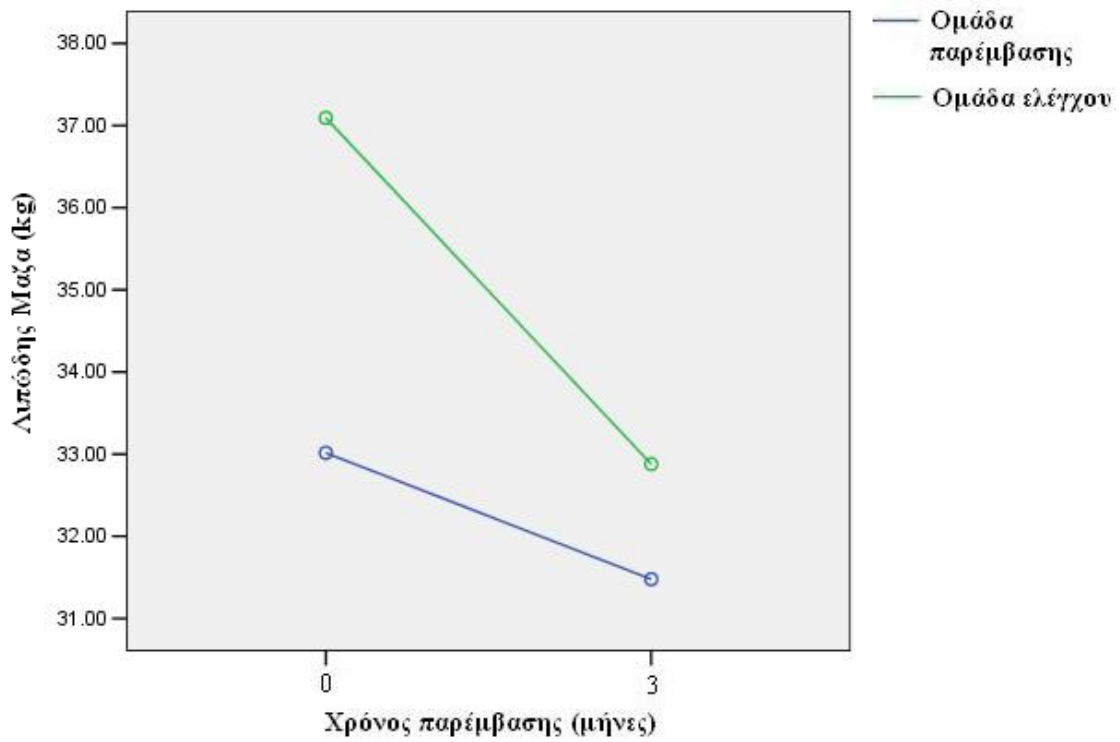
Πίνακας 5: Μεταβολές των μεταβλητών σε σχέση με τον χρόνο παρέμβασης (time*group effect).

	P-value
ΣΩΜΑΤΙΚΟ ΒΑΡΟΣ (kg)	0,323
ΛΙΠΩΔΗΣ ΜΑΖΑ (kg)	0,086
ΛΙΠΩΔΗΣ ΜΑΖΑ %	0,118
ΔΕΙΚΤΗΣ ΜΑΖΑΣ ΣΩΜΑΤΟΣ (kg/m²)	0,307
ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑ ΜΕΣΗΣ (cm)	0,086

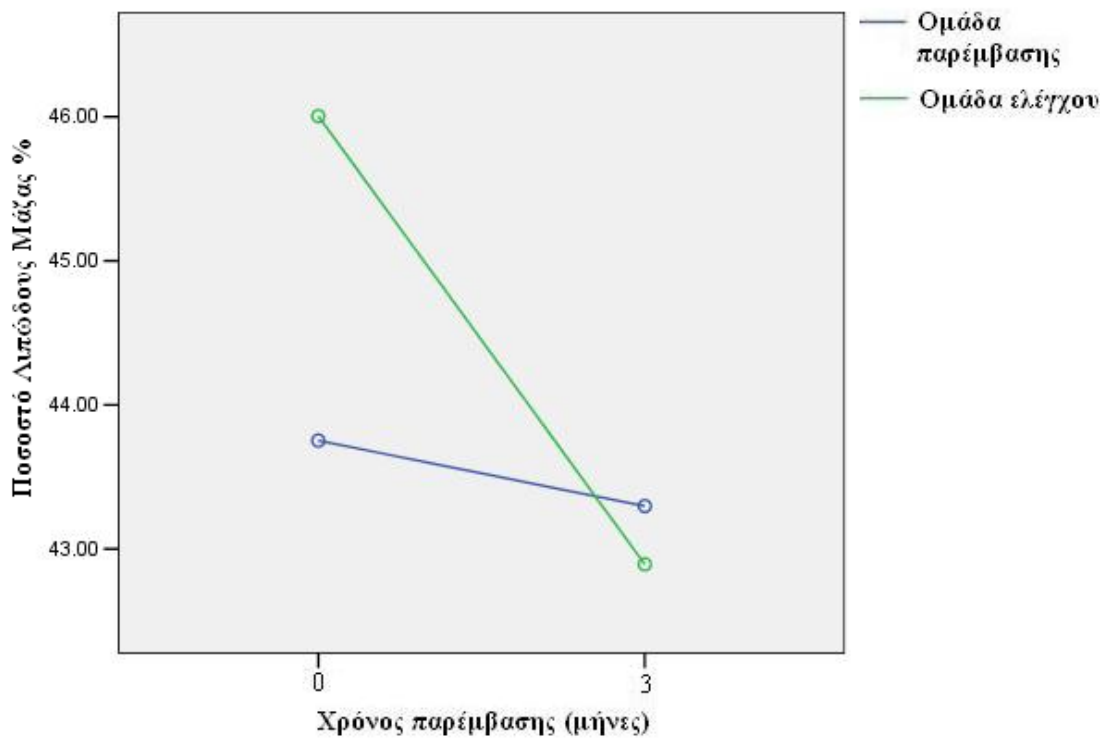
Στα διαγράμματα 3, 4, 5, 6 και 7 φαίνεται αναλυτικά η μεταβολή των ανθρωπομετρικών παραμέτρων σε σχέση με το χρόνο.



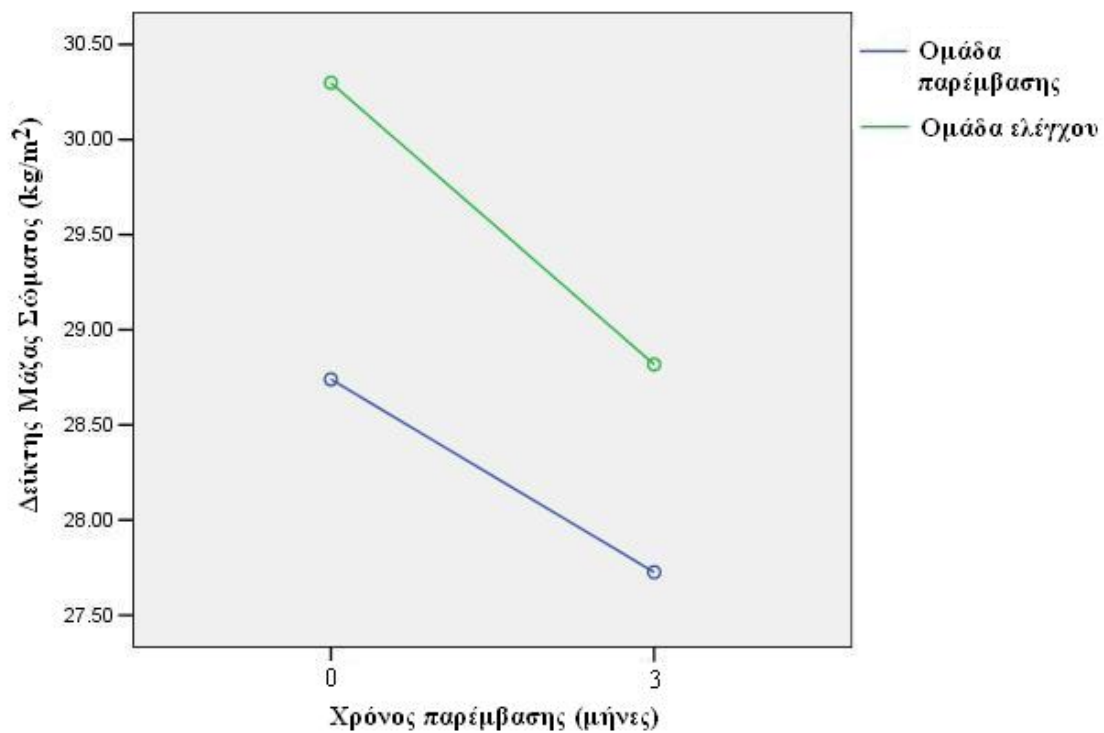
Διάγραμμα 3. Μεταβολή του Σωματικού Βάρους σε σχέση με τον χρόνο παρέμβασης.



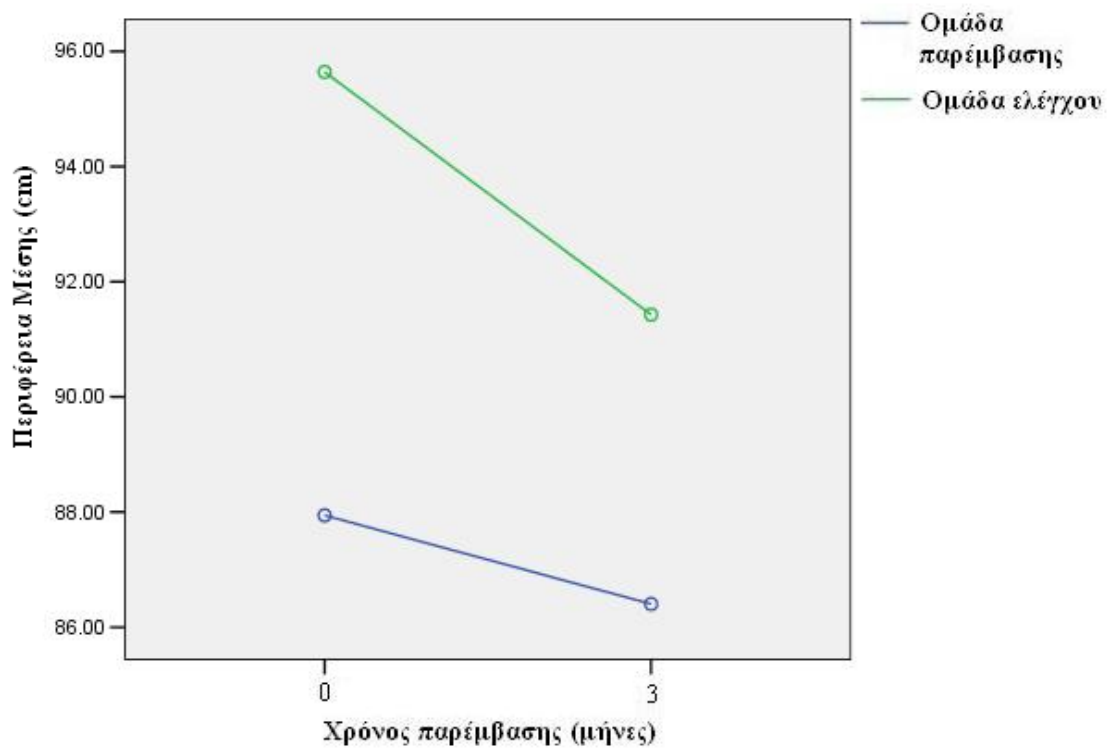
Διάγραμμα 4. Μεταβολή της Λιπώδους Μάζας σε σχέση με τον χρόνο παρέμβασης.



Διάγραμμα 5. Μεταβολή του Ποσοστού της Λιπώδους Μάζας σε σχέση με τον χρόνο παρέμβασης.



Διάγραμμα 6. Μεταβολή του Δείκτη Μάζας Σώματος σε σχέση με τον χρόνο παρέμβασης.



Διάγραμμα 7. Μεταβολή της Περιφέρειας Μέσης σε σχέση με τον χρόνο παρέμβασης.

6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Από τα αποτελέσματα της τρίμηνης μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε μία ομάδα παρέμβασης και μία ομάδα ελέγχου διαπιστώνουμε ότι το διατροφικό πρόγραμμα, που ακολούθησαν και οι δύο ομάδες, είχε θετική επίδραση στα άτομα που συμμετείχαν αλλά φάνηκε ότι σε καμία από τις δύο ομάδες δεν έδρασε με διαφορετικό τρόπο όσον αφορά το ρυθμό απώλειας βάρους. Πιο συγκεκριμένα, στην ομάδα παρέμβασης παρατηρήθηκε μείωση του σωματικού βάρους, της λιπώδους μάζας και του ποσοστού αυτής, του δείκτη μάζας σώματος και της περιφέρειας μέσης. Αντίστοιχα και στην ομάδα έλεγχου παρατηρήθηκε μείωση των τιμών όλων των ανθρωπομετρικών δεδομένων.

Έπειτα από στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων που λήφθηκαν μετά την τρίμηνη διατροφική παρέμβαση παρατηρήσαμε ότι η ομάδα παρέμβασης δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντική μεταβολή των ανθρωπομετρικών δεδομένων σε σχέση με τα δεδομένα που λάβαμε στην έναρξη της μελέτης. Η λιπώδης μάζα μειώθηκε κατά 1,54 kg (P-value: 0,132), το ποσοστό της λιπώδους μάζας κατά 0,46% (P-value: 0,696) και η περιφέρεια μέσης κατά 1,54 cm (P-value: 0,132). Αντίθετα παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση του σωματικού βάρους κατά 2,62 kg (P-value: 0,001) και κατά συνέπεια του δείκτη μάζας σώματος κατά 1,22 kg/m² (P-value: 0,001).

Στον αντίποδα, η ομάδα ελέγχου παρουσίασε στατιστικά σημαντική μείωση σε όλες τις ανθρωπομετρικές παραμέτρους. Το σωματικό βάρος μειώθηκε κατά μέσο όρο 4,45 kg (P-value: 0,001) και ο δείκτης μάζας σώματος κατά 1,78 kg/m² (P-value: 0,001), η λιπώδης μάζα μειώθηκε κατά 4,91 kg (P-value: 0,001) καθώς και το ποσοστό αυτής κατά 3,6% (P-value: 0,001) και τέλος μειώθηκε η περιφέρεια μέσης κατά 4,24cm (P-value: 0,001).

Πραγματοποιώντας, στη συνέχεια της μελέτης, σύγκριση της μείωσης των ανθρωπομετρικών δεδομένων που λήφθηκαν μετά τη ολοκλήρωση της διατροφικής παρέμβασης σε σχέση με το χρόνο, διαπιστώσαμε ότι δεν παρουσιάστηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ της ομάδας παρέμβασης και της ομάδας έλεγχου. Καταλήγουμε, λοιπόν, στο συμπέρασμα ότι **και οι 2 ομάδες παρουσιάζουν ίδιο ρυθμό απώλειας σωματικού βάρους καθώς και ίδιο ρυθμό μείωσης και των υπολοίπων**

ανθρωπομετρικών παραμέτρων (Λιπώδης μάζα, ποσοστό Λιπώδους μάζας, Δείκτη Μάζας Σώματος και Περιφέρεια μέσης).

Οι αλλαγές των ανθρωπομετρικών παραμέτρων δεν είχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές. Βέβαια παρουσιάζει κλινικό ενδιαφέρον η στατιστικά σημαντική διαφορά της μείωσης του βάρους της ομάδας παρέμβασης σε σχέση με την μη στατιστικά σημαντική μείωση της λιπώδους μάζας και της περιφέρειας μέσης.

Οδηγούμαστε, λοιπόν, στο συμπέρασμα ότι λόγω της θεραπευτικής αγωγής που ακολουθούσε η ομάδα παρέμβασης, δηλαδή χημειοθεραπεία, ορμονοθεραπεία, ακτινοβολία είτε συνδυασμό αυτών, παρουσιάστηκαν μεταβολές στην σύσταση σώματος οι οποίες επηρέασαν την απώλεια λιπώδους μάζας και την περιφέρεια μέσης. Συγκεκριμένα, άτομα που ακολουθούσαν χημειοθεραπευτική αγωγή, ακτινοθεραπεία είτε ορμονοθεραπεία παρουσιάζουν μείωση του μυϊκού ιστού και σημαντική αύξηση της λιπώδους μάζας. Επιπρόσθετα, λόγω της αυξημένης στρεσογόνου κατάστασης της ομάδας παρέμβασης καθώς και της μειωμένης φυσικής δραστηριότητας, χρησιμοποιείται ο μυϊκός ιστός ως πιο μεταβολικά ενεργός σε σχέση με τον λιπώδη, γεγονός που δικαιολογεί και την μείωση της μυϊκής μάζας (13). Βέβαια, παρά την πιθανή αύξηση της λιπώδους μάζας, παρατηρήσαμε μείωση του σωματικού βάρους. Ένας από τους παράγοντες που μπορεί να επηρέασε το συγκεκριμένο αποτέλεσμα είναι και η απώλεια της οστικής πυκνότητας, η οποία οφείλεται στις τοξικές επιδράσεις της χημειοθεραπείας στα οστά γυναικών με καρκίνο του μαστού (14, 15). Επίσης, μελέτες έχουν δείξει ότι σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού, η χημειοθεραπεία, ορμονοθεραπεία και ακτινοθεραπεία προκαλούν σημαντική αύξηση του ολικού νερού σώματος (TBW: Total Body Water) καθώς και την αύξηση της λιπώδους μάζας. Συνεπώς, δικαιολογείται η μειωμένη απώλεια λιπώδους μάζας στην ομάδα παρέμβασης (16). Κατά συνέπεια προκαλούνται μεταβολές στη σύσταση σώματος γυναικών με αυξημένο σωματικό λίπος, μειωμένο ποσοστό ελεύθερης λίπους μάζα σώματος και μειωμένο ποσοστό σκελετικού ιστού. Όσον αφορά την σχετικά ασήμαντη μείωση της περιφέρειας μέσης υπάρχουν δεδομένα από μελέτες που αναφέρουν αύξηση της περιφέρειας μέσης σε περιπτώσεις που γυναίκες με καρκίνο του μαστού ακολουθούσαν θεραπευτική αγωγή (17). Βέβαια, τα δεδομένα αυτά δεν επαρκούν ώστε να βγάλουμε έγκυρα συμπεράσματα και θα ήταν ενδιαφέρον μελλοντικές μελέτες να επικεντρωθούν στην επιρροή της θεραπευτικής αγωγής σε σωματομετρικά δεδομένα.

Τέλος, τα αποτελέσματα της μελέτης που πραγματοποιήσαμε ίσως ήταν διαφορετικά στην περίπτωση που ο χρόνος διαρκείας της διατροφικής παρέμβασης ήταν μεγαλύτερος του ενός έτους (χρονική διάρκεια περισσότερων μελετών).

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ Β ΜΕΡΟΥΣ
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ, ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΚΟ, ΙΑΤΡΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΚΑΙ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ:

ΕΠΙΘΕΤΟ:

ΟΝΟΜΑ:

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ:

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑ	
ΕΙΔΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ	
ΩΡΕΣ ΕΡΓΑΣΙΕΣ	

ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ		ΩΡΕΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ / ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ
ΕΛΑΦΡΙΑ	ΓΥΜΝΑΣΤΗΡΙΟ	
ΜΕΤΡΙΑ	ΑΘΛΗΤΙΣΜΟΣ	
ΑΥΞΗΜΕΝΗ		

ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ		
ΠΑΙΔΙΑ (ΧΡΟΝΟΛΟΓΙΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ)	ΘΗΛΑΣΜΟΣ	ΔΙΑΣΤΗΜΑ / ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ

ΕΜΜΗΝΟΣ ΡΥΣΗ			ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ (ΠΟΤΕ / ΠΟΣΟ ΔΙΑΣΤΗΜΑ / ΓΙΑ ΠΟΙΟ ΛΟΓΟ)
ΗΛΙΚΙΑ ΕΜΜΗΝΑΡΧΗΣ			
ΚΑΝΟΝΙΚΗ ΠΕΡΙΟΔΟΣ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	
ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	
ΔΙΑΚΟΠΗ ΜΕ ΕΝΕΣΗ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	
ΔΙΑΚΟΠΗ ΓΙΑ ΑΛΛΟ ΛΟΓΟ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	

ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ	ΝΑΙ	ΟΧΙ
ΜΗΤΕΡΑ	ΝΑΙ	ΟΧΙ
ΑΔΕΛΦΗ ΜΗΤΕΡΑΣ	ΝΑΙ	ΟΧΙ
ΑΔΕΛΦΗ	ΝΑΙ	ΟΧΙ
ΑΛΛΟΣ ΣΥΓΓΕΝΗΣ		

ΣΤΡΕΣΟΓΟΝΟΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΝΟΣΟ	ΝΑΙ	ΟΧΙ
ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ		

ΑΥΞΗΣΗ ΒΑΡΟΥΣ ΚΑΤΑ Ή ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ		
ΑΥΞΗΣΗ (kgr)		

ΧΕΙΡΟΥΡΓΕΙΟ	ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ	ΑΦΑΙΡΕΣΗ ΟΓΚΟΥ	ΑΦΑΙΡΕΣΗ ΜΑΣΤΟΥ
ΣΤΑΔΙΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ			
ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ			
ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ			
ΟΡΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ / ΦΑΡΜΑΚΟ:			

ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΕ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ
ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ:

ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

- ΕΧΕΤΕ ΑΚΟΛΟΥΘΗΣΕΙ ΣΤΟ ΠΑΡΕΛΘΟΝ ΚΑΠΟΙΟ ΑΛΛΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ;
- ΑΚΟΛΟΥΘΕΙΤΑΙ ΚΑΠΟΙΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΝΗΣΤΕΙΩΝ;
- ΜΑΣΑΤΕ ΓΡΗΓΟΡΑ;
- ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΟΡΕΞΗΣ, ΚΑΤΑΠΟΣΗΣ Ή ΜΑΣΗΣΗΣ;
- ΕΧΕΤΕ ΑΛΛΕΡΓΙΑ ΣΕ ΚΑΠΟΙΟ ΤΡΟΦΙΜΟ;
- ΒΓΑΙΝΕΤΕ ΣΥΧΝΑ ΕΞΩ ΓΙΑ ΦΑΓΗΤΟ;

ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΣΥΝΗΘΕΙΕΣ

ΓΕΥΜΑΤΑ ΗΜΕΡΑΣ	ΣΥΝΗΘΗ ΩΡΑ	ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ
ΠΡΩΙΝΟ		
ΠΡΟΓΕΥΜΑ		
ΜΕΣΗΜΕΡΙΑΝΟ		
ΑΠΟΓΕΥΜΑΤΙΝΟ		
ΒΡΑΔΙΝΟ		

ΠΟΣΟ ΣΥΧΝΑ ΚΑΤΑΝΑΛΩΝΕΤΕ...	ΕΙΔΟΣ	ΠΟΣΟΤΗΤΑ	ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ
ΓΛΥΚΑ / ΣΟΚΟΛΑΤΕΣ			
ΑΡΤΟΣΚΕΥΑΣΜΑΤΑ (ΚΟΥΛΟΥΡΙΑ, ΤΥΡΟΠΙΤΕΣ, ΤΟΣΤ)			
ΞΗΡΟΥΣ ΚΑΡΠΟΥΣ			
ΑΛΚΟΟΛ			

ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΕΙΤΕ...	ΠΟΣΟΤΗΤΑ		
ΖΑΧΑΡΗ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	
ΑΛΑΤΙ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ:

ΥΠΑΡΧΕΙ ΚΑΠΟΙΟ ΤΡΟΦΙΜΟ ΠΟΥ ΔΕΝ ΚΑΤΑΝΑΛΩΝΕΤΕ ΠΟΤΕ;		
ΓΑΛΑΚΤΟΚΟΜΙΚΑ	ΨΑΡΙ	ΦΡΟΥΤΑ
ΚΡΕΑΣ	ΟΣΠΡΙΑ	ΧΥΜΟΙ
ΑΥΓΟ	ΛΑΔΕΡΑ	ΑΛΛΟ

ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΦΑΡΜΑΚΩΝ / ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΩΝ

ΦΑΡΜΑΚΟ	ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ	ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ	ΛΟΓΟΣ

ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑ ΚΑΠΟΙΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΜΕ ΤΗΝ ΤΡΟΦΗ;

ΦΑΡΜΑΚΟ	ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΜΕ...

- **ΕΧΕΤΕ ΠΑΡΕΙ ΠΟΤΕ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΑ ΧΑΠΙΑ;
ΠΟΤΕ ΚΑΙ ΓΙΑ ΠΟΣΟ ΧΡΟΝΙΚΟ ΔΙΑΣΤΗΜΑ:**

ΠΑΙΡΝΕΤΕ ΤΩΡΑ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΑ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ;		ΝΑΙ	ΟΧΙ
ΟΝΟΜΑΣΙΑ / ΤΥΠΟΣ	ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ	ΠΟΙΟΣ ΤΟ ΕΧΕΙ ΠΡΟΤΕΙΝΕ	
ΒΙΤΑΜΙΝΕΣ			
ΜΕΤΑΛΛΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ			
ΆΛΛΟ			

- **ΚΑΠΝΙΖΕΤΕ;
ΠΟΣΑ ΤΣΙΓΑΡΑ ΤΗΝ ΗΜΕΡΑ;**

ΙΑΤΡΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ	ΠΑΘΗΣΗ	ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ	ΠΑΘΗΣΗ
ΚΑΡΔΙΟΑΓΓΕΙΑΚΑ	ΥΠΟΤΑΣΗ	ΗΠΑΤΤΙΚΕΣ	ΗΠΑΤΤΙΤΙΔΑ
	ΥΠΕΡΤΑΣΗ		ΗΠΑΤΤΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ
	HDL ΧΑΜΗΛΟ	ΕΠΗΛΟΚΕΣ	(ΧΡΟΝΙΑ ΗΠΑΤΤΙΚΗ ΑΣΘΕΝΕΙΑ)
	LDL ΥΨΗΛΟ		ΚΑΤΑΚΡΑΤΗΣΗ ΥΓΡΩΝ
	ΤΡΙΓΛΥΚΕΡΙΔΙΑ		ΗΠΑΤΙΚΗ ΕΓΚΕΦΑΛΟΠΑΘΕΙΑ
	ΧΟΛΗΣΤΕΡΙΝΗ		ΛΙΠΩΔΕΣ ΗΠΑΡ
	ΙΣΧΑΙΜΙΚΗ ΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΑ		ΔΥΣΑΝΟΧΗ ΥΔΑΤ/ΚΩΝ
ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ		ΚΙΡΡΩΣΗ	
ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ	ΧΡΟΝΙΑ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΑΣΘΕΝΕΙΑ	ΝΕΦΡΑ	ΠΕΤΡΕΣ
	ΔΙΑΒΗΤΗΣ (IDDM, NIDDM)		ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ Χ
	GDM		ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ Ο
	ΔΙΑΤΑΡΑΓΜΕΝΗ ΑΝΟΧΗ ΓΛΥΚΟΖΗΣ		ΝΕΦΡΩΤΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ
	TSH		ΑΙΜΟΚΑΘΑΡΣΗ
	ΥΠΟΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ		ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΝΕΦΡΟΥ
	ΥΠΕΡΘΥΡΕΟΕΙΔΙΣΜΟΣ	ΨΥΧΟΛΟΓΙΚΕΣ	ΒΟΥΛΙΜΙΑ
	ΘΥΡΕΟΤΟΞΙΚΩΣΗ		ΑΝΟΡΕΞΙΑ
	ΒΡΟΓΧΟΚΗΛΗ		ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ
	ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟ	ΟΞΕΙΑ ΔΙΑΡΡΟΙΑ	ΠΑΓΚΡΕΑΣ
ΔΥΣΦΑΓΙΑ		ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ	
ΠΕΠΤΙΚΟ ΕΛΚΟΣ (12ΔΑΚΤΥΛΟΥ /ΣΤΟΜΑΧΟΥ)			ΚΥΣΤΙΚΗ ΙΝΩΣΗ
ΔΥΣΠΕΨΙΑ		ΑΙΜΑ	ΑΝΑΙΜΙΑ ΣΙΔΗΡΟΠΕΝΙΚΗ
ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ			ΑΝΑΙΜΙΑ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ/ΣΤΙΓΜΑ
ΔΥΣΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ			ΜΕΓΑΛΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ
ΚΟΙΛΙΟΚΑΚΗ		ΣΚΕΛΕΤΙΚΕΣ	ΑΥΧΕΝΙΚΟ
	ΟΣΤΕΟΑΡΘΡΙΤΙΔΑ		
	ΤΡΟΠΙΚΗ ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΣΤΕΑΤΟΡΡΟΙΑ		ΑΓΤΕΙΟΠΑΘΕΙΑ
ΕΚΤΟΜΗ ΛΕΠΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ	ΕΙΛΕΟΚΤΟΜΗ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΒΡΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ		ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ
	ΔΥΣΑΝΟΧΗ ΣΤΗ ΛΑΚΤΟΖΗ		ΡΕΥΜΑΤΙΣΜΟΙ
			ΟΣΤΕΟΜΑΛΑΚΙΑ & ΡΑΧΙΤΙΔΑ
ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ	ΝΟΣΟΣ CROHN	ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΚΑ	

ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ	ΚΟΛΙΤΙΔΑ ΕΛΚΩΔΗ		
	ΔΥΣΚΟΙΛΙΟΤΗΤΑ	ΗΜΙΚΡΑΝΙΕΣ	
	ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΕΥΕΡΕΘΙΣΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ (ΣΠΑΣΤΙΚΗ ΚΟΛΙΤΙΔΑ)	ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΑ	ΔΥΣΜΗΝΟΡΡΟΙΑ
	ΑΕΡΙΑ		ΚΛΙΜΑΚΤΗΡΙΟΣ
	ΕΓΚΟΛΠΩΜΑΤΩΣΗ		ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗ
	ΑΙΜΟΡΡΟΪΔΕΣ		ΠΟΛΥΚΥΣΤΙΚΕΣ ΩΟΘΗΚΕΣ
	ΣΤΟΜΙΑ		ΙΝΟΜΥΩΜΑΤΑ
	ΟΙΣΟΦΑΓΙΤΙΔΑ	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	
	ΔΙΑΦΡΑΓΜΑΤΟΚΗΛΗ		
	ΓΑΣΤΡΙΤΙΔΑ		
ΧΟΛΗ	ΠΕΤΡΕΣ ΧΟΛΗΣ		
	ΧΟΛΟΚΥΣΤΕΚΤΟΜΗ		

ΧΕΙΡΟΥΡΓΕΙΑ	
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΟ	
ΧΟΛΗ	
ΕΝΤΕΡΟ	
ΣΤΟΜΑΧΙ	
ΝΕΦΡΟ	
ΆΛΛΟ	

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

7ημερο Ημερολόγιο Καταγραφής Τροφίμων

	ΔΕΥΤΕΡΑ	ΤΡΙΤΗ	ΤΕΤΑΡΤΗ	ΠΕΜΠΤΗ	ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ	ΣΑΒΒΑΤΟ	ΚΥΡΙΑΚΗ
ΠΡΩΙΝΟ							
ΔΕΚΑΤΙΑΝΟ							
ΜΕΣΗΜΕΡΙΑΝΟ							
ΑΠΟΓΕΥΜΑΤΙΝΟ							
ΒΡΑΔΙΝΟ							
ΠΡΟ ΥΠΝΟΥ							
ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΝΕΡΟΥ (σε ποτήρια)							
ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΦΥΣΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ (λεπτά)							

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

ΓΕΝΙΚΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗ ΣΑΣ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ

- Το πρόγραμμα διατροφής θα πρέπει να τηρείται αυστηρά. **Μην** τρώτε παραπάνω ποσότητες από αυτές που αναφέρονται στο διαιτολόγιό σας.
- **Μην** παραλείπετε κανένα από τα γεύματά σας. Δεν πρέπει να απογοητεύεστε αν «χαλάσατε» τη διαίτα σας. Μην σταματάτε την προσπάθεια και προσπαθήστε να είστε πιο προσεκτικοί την επόμενη φορά.
- **Τρώτε** αργά και μασάτε καλά τη τροφή σας. **Να βάζετε** στο πιάτο σας ακριβώς τη μερίδα σας και χρησιμοποιήστε μικρό πιάτο για να φαίνεται το γεύμα σας πιο μεγάλο.
- **Πρέπει** τα γεύματά σας να περιλαμβάνουν τροφές πλούσιες σε φυτικές ίνες όπως ψωμί ολικής αλέσεως, δημητριακά, φρούτα και λαχανικά. Έτσι, θα αισθάνεστε χορτάτοι χωρίς το φόβο να παχύνετε.
- Μπορείτε **με μέτρο** να χρησιμοποιείτε αναψυκτικά τύπου light και να πίνετε καφέ στον οποίο θα προσθέτετε μια κουταλιά του γλυκού ζάχαρη.
- **Μην ξεχνάτε** να πίνετε πολύ νερό (8-10 ποτήρια) την ημέρα .
- Αν πρέπει να **φάτε έξω**, φροντίστε το προηγούμενο ή το επόμενο γεύμα σας να είναι πιο «μικρό» από αυτό που προτείνει το διαιτολόγιό σας. Προτιμήστε να παραγγείλετε μια μεγάλη σαλάτα, ψητό ψάρι ή άπαχο κρέας και να πιείτε μεταλλικό νερό ή σόδα ή
- 1 ποτηράκι κόκκινο κρασί (αν πρέπει και μπορείτε να πιείτε αλκοόλ). Αν δεν καταφέρετε να το επιτύχετε **μην εγκαταλείπετε** την προσπάθεια της διαίτας .
- **Πρέπει** να συνδυάζετε τη διαίτα με καθημερινή άσκηση για να μπορείτε να ελέγχετε το βάρος σας πιο αποτελεσματικά.

- **Μην** τρώτε όταν έχετε άγχος. Προσπαθήστε να μην καταπιέζετε τον εαυτό σας και επιχειρήστε το παραπάνω *διαιτολόγιο* να γίνει μέρος της καθημερινής σας ζωής.

ΓΕΝΙΚΕΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΣ ΓΙΑ ΙΣΟΡΡΟΠΗΜΕΝΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

- Αν δεν αντιμετωπίζετε , σύμφωνα με τον διαιτολόγο σας, πρόβλημα με το σωματικό σας βάρος, προσπαθήστε να το διατηρήσετε. Αν από την άλλη είστε ήδη υπέρβαρος, έχετε ως στόχο να μην αυξήσετε περαιτέρω το βάρος σας και να χάσετε κάποια κιλά προκειμένου να βελτιωθεί η υγεία σας.
- Προσέχω να τρώω ποικιλία τροφών καθημερινά. Κανένα τρόφιμο από μόνο του δεν περιέχει όλα τα θρεπτικά συστατικά που χρειάζεται ο οργανισμός μου.
- «Χτίζω» μια υγιεινή διατροφή με το να καταναλώνω **λαχανικά** (φρέσκα, κατεψυγμένα, αποξηραμένα ή κονσερβοποιημένα σε μια μεγάλη ποικιλία χρωμάτων και ειδών), **φρούτα** και **χυμούς** από φρέσκα φρούτα. Η διατροφή μου είναι καλό να περιλαμβάνει και να στηρίζεται σε μια ποικιλία φρούτων και λαχανικών, είναι πλούσια πηγή βιταμινών, ιχνοστοιχείων και φυτικών ινών.
- **Τρώω συχνά** πράσινα φυλλώδη λαχανικά (π.χ. σπανάκι, μπρόκολο, χόρτα, μαρούλι κ.ά.), πορτοκαλί λαχανικά και φρούτα (π.χ. καρότα, πορτοκάλια κ.ά.), ξηρά φασόλια και μπιζέλια.
- Τα **δημητριακά** και κυρίως ολικής αλέσεως (ψωμί, κριθαρένια παξιμάδια, δημητριακά πρωινού, άγριο ρύζι) δεν λείπουν ποτέ από το καθημερινό μου διαιτολόγιο. Παρέχουν στον οργανισμό μου σύνθετους υδατάνθρακες, βιταμίνες, ιχνοστοιχεία και φυτικές ίνες.
- Καταναλώνω προϊόντα **ολικής αλέσεως** σε καθημερινή βάση και προτιμώ εκείνα τα προϊόντα που περιέχουν όσο το δυνατόν μικρότερη ποσότητα

ζάχαρης, λίπους και άλατος. **Συνδυάζω** τις τροφές ολικής αλέσεως με άλλα θρεπτικά τρόφιμα (π.χ. μέλι).

- **Επιλέγω** χαμηλά σε λίπος γαλακτοκομικά προϊόντα (1-2%), μαγειρεμένα ξηρά φασόλια και όσπρια, ψάρι, άπαχα κρέατα και πουλερικά (γαλοπούλα, κοτόπουλο). Συμβουλευόμαι πάντα τις ετικέτες των προϊόντων και επιλέγω τρόφιμα χαμηλής περιεκτικότητας σε λίπος, κορεσμένο λίπος και χοληστερόλη.
- **Φροντίζω** να περιορίσω την κατανάλωση «στερεών» λιπών (π.χ. βούτυρο, στερεές μαργαρίνες, λαρδί) και ιδιαίτερα **αποφεύγω** την κατανάλωση υδρογονωμένων λιπών (π.χ. μπισκότα, γλυκά κ.ά.). Χρησιμοποιώ κυρίως φυτικά έλαια, με έμφαση στο **ελαιόλαδο**.
- **Τρεις με τέσσερις** φορές την εβδομάδα το κύριο γεύμα μου είναι πρωτεϊνούχο, ζωικής (κρέας, ψάρι) ή φυτικής προέλευσης (όσπρια).
- Δεν κάνω **κατάχρηση** στο ψωμί, στα ζυμαρικά και γενικά στα αμυλούχα τρόφιμα.
- Γενικά η διατροφή μου είναι **χαμηλή** σε λίπος, αλάτι, ζάχαρη και αλκοόλ.
- Προσπαθώ να μειώσω τη μέση ποσότητα αλατιού που καταναλώνω καθημερινά, ιδιαίτερα αν αντιμετωπίζω προβλήματα υγείας (π.χ. **υπέρταση, νεφροπάθεια** κ.ά.). Προτιμώ τροφές που παρασκευάζονται με μέτριες ποσότητες άλατος.
- Προσπαθώ να περιορίσω την κατανάλωση οινοπνεύματος και πίνω το ποτό μου πάντα μαζί με το γεύμα μου για να καθυστερήσει η απορρόφηση του αλκοόλ από τον οργανισμό μου.
- Χρησιμοποιώ βότανα, μπαχαρικά, καρυκεύματα, λεμόνι και χυμό λεμονιού για να νοστιμίσω το φαγητό μου.

- **Αποφεύγω** την κατανάλωση αναψυκτικών και τροφών με μεγάλη προσθήκη ζάχαρης. **ΔΕΝ** προτιμώ να καταναλώνω αναψυκτικά και γλυκά αντί να καταναλώνω γαλακτοκομικά και άλλες καλές πηγές ασβεστίου.
- Προσπαθώ να καταναλώνω **γλυκά** σε μικρή συχνότητα, και προτιμώ τα γλυκά του κουταλιού, ενώ αποφεύγω τις σοκολάτες και γενικά τα λιπαρά γλυκίσματα.
- Φροντίζω ώστε οι μερίδες που τρώω να έχουν λογικό μέγεθος.
- **Πίνω νερό συχνά** (8-10 ποτήρια καθημερινά).
- Αν δεν ασκούμαι, προσπαθώ να αυξήσω τη φυσική μου δραστηριότητα. Η καθημερινή άσκηση βοηθάει να «κάψω» θερμίδες. Αν ασκούμαι ήδη, προσπαθώ να διατηρήσω ή να αυξήσω το επίπεδο της φυσικής μου δραστηριότητας.
- Ακολουθώ **άσκηση** μέσης έντασης και μεγάλης διάρκειας (γρήγορο περπάτημα) τουλάχιστον για 30 λεπτά, 3 με 4 φορές την εβδομάδα.
- Αν παρακολουθώ κάποιο πρόγραμμα σε **γυμναστήριο** συμβουλευόμαι τον γυμναστή μου για το κατάλληλο πρόγραμμα φυσικής άσκησης ανάλογα με τις δυνατότητες μου.
- Να θυμάμαι πάντα ότι πέρα από την κληρονομικότητα και το περιβάλλον, το σωματικό μου βάρος καθορίζεται και από τις συμπεριφορές που ακολουθώ.
- Φροντίζω για την **ασφάλεια** των τροφίμων που καταναλώνω. Πλένω καλά τα τρόφιμα, τα χέρια μου και τις επιφάνειες που χρησιμοποιώ. Αποθηκεύω σε διαφορετικές θέσεις τα ωμά, τα μαγειρεμένα και τα «έτοιμα» τρόφιμα. Προσέχω τις θερμοκρασίες που μαγειρεύω και συντηρώ τα τρόφιμα στο ψυγείο - οι σωστές θερμοκρασίες επιτρέπουν τη διατήρηση των θρεπτικών

συστατικών χωρίς να υπάρχει κίνδυνος να αναπτυχθούν μικρόβια. Ελέγγω πάντα τις ετικέτες και ακολουθώ πιστά τις οδηγίες – αν αμφιβάλλω για κάποιο τρόφιμο είναι καλύτερο να το πετάξω.

ΓΕΝΙΚΕΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΣ ΓΙΑ ΝΑΥΤΙΑ

- Προκειμένου να ελέγξετε τα σημάδια της ναυτίας και του εμετού, ρωτήστε τον υπεύθυνο γιατρό σας σχετικά με τη λήψη αντιεμετικών φαρμάκων.
- Δοκιμάστε να καταναλώσετε τρόφιμα που γίνονται καλύτερα ανεκτά από το στομάχι σας, όπως:
 - ✓ τοστ, κρακεράκια
 - ✓ γιαούρτι
 - ✓ βραστό ρύζι, πατάτες ή νουντλς
 - ✓ κοτόπουλο χωρίς πέτσα, ψητό ή βραστό και ΟΧΙ τηγανητό
 - ✓ κομπόστα ροδάκινο και άλλα μαλακά στην υφή φρούτα και λαχανικά
 - ✓ υγρά, αεριούχα ποτά
- Αποφύγετε τρόφιμα :
 - ✓ λιπαρά ή τηγανητά
 - ✓ πολύ γλυκά (π.χ. ζαχαρωτά και γλυκίσματα, μπισκότα, τούρτες)
 - ✓ πικάντικα ή καυτερά
 - ✓ με έντονες οσμές
- Καταναλώστε αργά και συχνά μικρές ποσότητες τροφίμων. Προσπαθήστε να τρώτε προτού νοιώσετε πεινασμένοι, γιατί το αίσθημα της πείνας κάνει πιο έντονο το αίσθημα της ναυτίας.
- Αποφύγετε να τρώτε σε χώρους με έντονο συνωστισμό, πολύ ζεστούς ή με έντονες οσμές.
- Περιορίστε τη ποσότητα υγρών που πίνεται μαζί με τα γεύματά σας. Πίνετε με αργό τρόπο υγρά καθ' όλη τη διάρκεια της μέρας.
- Τα τρόφιμα και υγρά πρέπει να καταναλώνονται σε θερμοκρασία δωματίου ή ψυχρότερα.
- Μην καταναγκάζεστε να τρώτε αγαπημένα σας τρόφιμα όταν αισθάνεστε ναυτία.
- Ξεκουραστείτε μετά τη λήψη γευμάτων, γιατί η αυξημένη δραστηριότητα επιβραδύνει την πέψη.

- Αν η ναυτία παρατηρείται το πρωί, καταναλώστε τοστ ή κρακεράκια .
- Φοράτε φαρδιά και άνετα ρούχα.
- Αν η ναυτία εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας, αποφύγετε να τρώτε 1 με 2 ώρες πριν τη θεραπεία.
- Μην τρώτε ή πίνετε τίποτα όταν ο εμετός είναι ανεξέλεγκτος.

ΓΕΝΙΚΕΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΥΠΕΡΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ

- Μειώστε το σωματικό σας βάρος, αν είστε υπέρβαρος ή παχύσαρκος.
- Αυξήστε τη φυσική σας δραστηριότητα. Το γυμναστήριο θα σας βοηθήσει να το πετύχετε.
- **Αυξήστε** την κατανάλωση φρούτων, λαχανικών, δημητριακών, και οσπρίων.
- **Προτιμήστε** να καταναλώνετε ψάρια, πουλερικά, κουνέλι, κρέατα χωρίς λίπος και γαλακτοκομικά προϊόντα χαμηλά σε λίπος **αντί** να καταναλώνετε «παχιά» κρέατα και πλήρη γαλακτοκομικά.
- **Αποφύγετε** την κατανάλωση τροφίμων πλούσιων σε **χοληστερόλη** όπως είναι τα αυγά, τα αλλαντικά , τα εντόσθια, η ταραμοσαλάτα και το χαβιάρι.
- **Αποφύγετε** τα «έτοιμα» προϊόντα εμπορίου, τα πλούσια σε λίπος σκευάσματα (π.χ. γλυκά, παγωτά, σοκολάτες κ.ά.), τα τσιπς και τα γαριδάκια, το βούτυρο και τα υδρογονωμένα λίπη (π.χ. βιτάμ, μαργαρίνη)
- **Προτιμήστε** με μέτρο την κατανάλωση σπορελαίων και **ιδιαιτέρως ελαιολάδου**.
- **Επιτρέπεται** να καταναλώνετε τσάι, καφέ, εμφιαλωμένο νερό, ζελέδες, μέλι, μαρμελάδες και παρασκευαζόμενα στο σπίτι γλυκά (χωρίς αυγό ή γάλα).
- Γενικά, **περιορίστε** την κατανάλωση οινοπνεύματος. Η μικρή κατανάλωση κόκκινου κρασιού εικάζεται πως προστατεύει από τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Εάν αντιμετωπίζετε πρόβλημα με τα **τριγλυκερίδια** σας καλό είναι να αποφεύγετε την κατανάλωση αλκοόλ.
- **Προσέχετε** τη χρήση αλατιού στα φαγητά σας και προτιμάτε να καταναλώνετε λεμόνι και χυμό λεμονιού, καρυκεύματα, σκόρδο και κρεμμύδι.

ΣΥΜΒΟΥΛΕΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

- Κάποιες από τις παρενέργειες της θεραπείας που ακολουθείτε είναι: μειωμένη όρεξη, αλλαγές στο βάρος, στοματίτιδα, ξηροστομία, οδοντικά προβλήματα, αλλαγές της αίσθησης της οσμής και της γεύσης, ναυτία / εμετός, διάρροια, δυσανεξία στη λακτόζη, δυσκοιλιότητα, κούραση ή και κατάθλιψη.
- Προσπαθώ να τρώω υγιεινά. Όταν τρέφομαι υγιεινά και ταυτόχρονα κάνω θεραπεία έχω αποθέματα που με βοηθούν να ανακτήσω τις δυνάμεις μου, που εμποδίζουν την κατάλυση των ιστών μου, που αναδομούν τους ιστούς του σώματος μου και διατηρούν την άμυνα μου απέναντι στις μολύνσεις.
- Κατά την διάρκεια της θεραπείας εστιάζω την προσοχή μου σε τροφές υψηλής θερμιδικής αξίας και κυρίως σε πλούσιες πηγές πρωτεϊνών (κρέας, ψάρι, αυγό, γαλακτοκομικά, όσπρια).
- Δεν φοβάμαι να δοκιμάσω καινούρια τρόφιμα. Κάποια τρόφιμα που δεν μου άρεσαν παλιότερα μπορεί να είναι εύγευστα κατά τη διάρκεια της θεραπείας.
- Όταν έχω όρεξη προσπαθώ να τρώω γεύματα πλούσια σε θερμίδες και κυρίως πρωτεϊνικής φύσεως.
- Προσπαθώ να τρώω περισσότερο τις ώρες που η όρεξη μου είναι καλή.
- Δοκιμάζω να καταναλώνω υγρά γεύματα πλούσια σε θερμίδες και πρωτεΐνες (π.χ. γάλα με φρούτα και ξηρούς καρπούς στο μπλέντερ). Φυσιικοί χυμοί και σούπες μου παρέχουν θερμίδες και απαραίτητα θρεπτικά συστατικά.
- Προσπαθώ να καταναλώνω πολλά υγρά (6 – 8 ποτήρια την ημέρα). Θα είναι πιο εύκολο αν έχω πάντα μαζί μου ένα μπουκαλάκι με νερό.
- Προσπαθώ να τρώω μικρά και συχνά γεύματα κατά τη διάρκεια της ημέρας.
- Προσπαθώ να τρώω απαλά, κρύα ή και παγωμένα γεύματα (π.χ. γιαούρτι, μιλκσέϊκ).
- Κατά την διάρκεια του φαγητού και για 45 λεπτά μετά δεν καταναλώνω καθόλου υγρά, εκτός του ότι με φουσκώνουν εμποδίζουν και την απορρόφηση θρεπτικών συστατικών.
- Προσπαθώ να έχω μια φυσική δραστηριότητα η οποία μπορεί να αυξήσει την όρεξη μου.
- Προσπαθώ να ελαττώσω το αλάτι γιατί προκαλεί κατακράτηση υγρών και σε συνδυασμό με την φαρμακευτική αγωγή επιδεινώνεται το πρόβλημα.

- Δίνω μεγαλύτερη έμφαση στην κατανάλωση φρούτων, λαχανικών και δημητριακών κυρίως ολικής αλέσεως.
- Καταναλώνω άπαχο κρέας (κοτόπουλο, γαλοπούλα, μοσχάρι κ.τ.λ.) και γαλακτοκομικά προϊόντα χαμηλά σε λίπος.
- Αποφεύγω το βούτυρο, την μαγιονέζα, τα γλυκά και γενικότερα τα σνακ.
- Διαλέγω υγιεινούς τρόπους μαγειρέματος (ψήσιμο, βράσιμο, στον ατμό).
- Αποφεύγω να τρώω πλούσια σε θερμίδες ενδιάμεσα γεύματα και προτιμώ τα φρούτα, το γάλα ή το γιαούρτι.
- Αυξάνω όσο μπορώ τη φυσική μου δραστηριότητα.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ V

ΓΕΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

1400 kcal, 21% PRO, 29% FAT, 50 % CHO

ΠΡΩΙΝΟ

Κάθε πρωί να πίνετε **ένα ποτήρι** φρέσκο χυμό από πορτοκάλι ή από οποιαδήποτε άλλα φρούτα επιθυμείτε ή χυμό από φρέσκα φρούτα και λαχανικά στο μπλέντερ (να προσθέσετε και καρότο) και στη συνέχεια να τρώτε μία από τις παρακάτω επιλογές πρωινού :

☐ **Ένα ποτήρι γάλα ή ένα γιαούρτι 2 % λιπαρά ή παραδοσιακό χωρίς την πέτσα με: 2 κουταλιές** της σούπας δημητριακά πρωινού στα οποία μπορείτε να προσθέσετε προαιρετικά **2 –3** φρέσκους ανάλατους ξηρούς καρπούς (τριμμένους) και **1 κουταλιά του γλυκού σταφίδες ή ένα** οποιοδήποτε μικρό φρούτο επιθυμείτε. ή

☐ **2 μικρά** κρητικά κριθαρένια παξιμάδια ή ½ μέτριο με **60 γραμμ.** (δύο με τρία δάχτυλα) κίτρινο τυρί (emedal ή Milner).(1 – 2 φορές την εβδομάδα)

ΠΡΟΓΕΥΜΑ (τρεις περίπου ώρες μετά το πρωινό)

150 γραμμ. γιαούρτι με **1 – 2** φρούτα της αρεσκείας σας π.χ. μία μικρή μπανάνα ή δύο μανταρίνια ή ένα μέτριο μήλο.

ΓΕΥΜΑ

A) Να πίνετε ένα ποτήρι νερό πριν το γεύμα (δεν καταναλώνουμε υγρά μαζί με το γεύμα και για 30,λεπτά μετά).

B) ΣΑΛΑΤΑ: ένα πιάτο σαλάτα με ωμά ή βραστά λαχανικά της αρεσκείας σας. **Να τρώτε συχνά τα εξής λαχανικά :** μπρόκολο, πιπεριές, λαχανάκια Βρυξελλών, πράσινα φυλλώδη λαχανικά, καρότο κρεμμύδια, σέλινο, ντομάτες γιατί αφενός έχουν μεγάλη περιεκτικότητα σε αντιοξειδωτικές ουσίες και αφετέρου είναι λαχανικά πλούσια σε βιταμίνη C η οποία βοηθά

σημαντικά στην μέγιστη απορρόφηση του σιδήρου από τα γεύματα που περιέχουν ζωική πρωτεΐνη (κρέας, αυγό, πουλερικά κτλ). **Στη σαλάτα σας να προσθέσετε 1 – 1 ½ κουταλιές της σούπας ελαιόλαδο.**

ΚΑΙ θα συνδυάζετε την σαλάτα σας με:

ΖΩΙΚΗ ΠΡΩΤΕΪΝΗ* 4 φορές την εβδομάδα	ΟΣΠΡΙΟ 1 φορά την εβδομάδα	ΛΑΔΕΡΟ ΧΩΡΙΣ ΣΑΛΑΤΑ 1 φορά την εβδομάδα	ΕΛΑΦΡΥ ΓΕΥΜΑ ΧΩΡΙΣ ΣΑΛΑΤΑ 1 φορά την εβδομάδα
<p>□ 120 γραμμ. άπαχο κρέας (μπριζόλα, ψητό, μπιφτέκι) ή</p> <p>□ 150 γραμμ. κοτόπουλο (π.χ. ένα ολόκληρο στήθος)ή</p> <p>□ 200 – 220 γραμμ. ψάρι (τουλάχιστον δύο φορές την εβδομάδα) ή</p> <p>□ δύο αυγά βρασμένα με 60 γραμμ. φέτα ή ανθότυρο</p> <p>τα παραπάνω 1 – 2 φορές την εβδομάδα θα τα συνδυάζετε με:</p> <p>□ μια μέτρια πατάτα (βραστή, φούρνου) ή</p> <p>□ ½ φλιτζάνι καλαμπόκι ή αρακά ή</p> <p>□ ½ φλιτζάνι ρύζι ή</p>	<p>□ 1 φλιτζάνι φακές ή</p> <p>□ 1 φλιτζάνι φασολάδα ή γίγαντες ή</p> <p>□ 1 φλιτζάνι μαυρομάτικα (μπορείτε να τα κάνετε και σαλάτα προσθέτοντας φρέσκα ψιλοκομμένα λαχανικά και 5 ελιές και 80 γραμμ. τόνο σε νερό)</p> <p>τα παραπάνω μπορείτε να τα συνδυάζετε με : 50 – 60 γραμμ. τυρί ή 80 γραμμ. τόνο</p>	<p>□ 1 ½ φλιτζάνι λαδερό (φασολάκια, σπανακόρυζο, λαχανόρυζο, μπάμιες, αρακά, κ.τ.λ.)</p> <p>τα παραπάνω μπορείτε να τα συνδυάζεται με : 60 γραμμ ανθότυρο ή φέτα ή άπαχο κίτρινο τυρί και μία λεπτή φέτα ψωμί ολικής ή ένα μέτριο κρητικό κριθαρένιο παξιμάδι</p>	<p>□ Ένα βαθύ πιάτο χόρτα ή μπρόκολο με 1-2 κολοκυθάκια, καρότο με ωμά ή βραστά λαχανικά, μια κουταλιά σούπας ελαιόλαδο και μια μικρή πατάτα (ή ένα πιάτο χορτόσουπα με το αντίστοιχο ελαιόλαδο) και να συνδυάζετε την σαλάτα ή την χορτόσουπα με 80 γραμμ. ανθότυρο ή μρ ένα γιαούρτι (π.χ παντζάρια με γιαούρτι και 2-3 καρύδια)</p> <p>Η αντί για τα ανωτέρω</p> <p>Ένα γιαούρτι με 2 –3 φρούτα και 5 φρέσκους ανάλατους ξηρούς καρπούς ψιλοκομμένους.</p>

<input type="checkbox"/> ½ φλιτζάνι λαχανικά κατσαρόλας (πιπεριές κτλ)			
--	--	--	--

***ΖΥΜΑΡΙΚΟ**

1 φορά / 15 μέρες σε αντικατάσταση της ζωικής πρωτεΐνης μπορείτε να τρώτε μια από τις παρακάτω επιλογές

1 ½ φλιτζάνι μακαρόνια βρασμένα ή

1 φλιτζάνι ρύζι

τα ανωτέρω να τα συνδυάσετε με :

2 – 3 κουταλιές της σούπας σάλτσα ντομάτας και 1 – 2 κουταλιές της σούπας τριμμένο τυρί ή

ένα γιαούρτι (π.χ ρύζι με γιαούρτι)

ΑΠΟΓΕΥΜΑ (τρεις ώρες μετά το μεσημεριανό)

Ένα φρούτο

ΒΡΑΔΙΝΟ

1. Ένα γιαούρτι 2% λιπαρά με 1-2 κουταλιές της σούπας δημητριακά πρωινού ολικής αλέσεως και 2 φρούτα, και 5-6 φρέσκα και ανάλατα αμύγδαλα ή
2. Μια σαλάτα με ένα κουταλάκι ελαιόλαδο, και να προσθέτετε στη σαλάτα: μια κονσέρβα τόνο σε νερό ή 60 γραμμ. ανθότυρο ή φέτα ή ένα αυγό βραστό ή δύο λεπτές φέτες άπαχο ζαμπόν γαλοπούλας ή ½ μερίδα άπαχο κρέας ή κοτόπουλο. Μία με 2 φορές την εβδομάδα μπορείτε μαζί με τη σαλάτα σας να τρώτε : ½ μέτριο παξιμάδι ή ½ φλιτζάνι καλαμπόκι βραστό ή δύο κουταλιές της σούπας ρύζι ή

3. **Μία κουτάλα σούπα** με τα βραστά λαχανικά σα σαλάτα και **μισή** μερίδα ψάρι (η σούπα μπορεί να περιέχει διάφορα λαχανικά **και** $\frac{1}{4}$ κρασοπότηρου ρύζι ή μία μικρή πατάτα).

ΣΗΜΕΙΩΣΗ

Προσπαθήστε να ενισχύσετε **σταδιακά** κάποια σημαντικά γεύματα κατά τη διάρκεια της ημέρας, όπως το πρωινό και τα ενδιάμεσα γεύματα, προκειμένου να ελέγχετε καλύτερα το αίσθημα της πείνας και να αποφύγετε τυχόν τσιμπολογήματα. **Προτιμάτε** την κατανάλωση εμπλουτισμένων δημητριακών ολικής αλέσεως, λαχανικών, φρούτων, κρεάτων χαμηλών λιπαρών (ψάρι, κοτόπουλο, γαλοπούλα, κουνέλι, θαλασσίνα, άπαχο φιλέτο χοιρινό) και γαλακτοκομικών προϊόντων χαμηλών λιπαρών. Δώστε προσοχή στη ποσότητα λίπους και ζάχαρης που περιέχουν τα φαγητά που καταναλώνετε και περιορίστε τη κατανάλωση γλυκών. Σε περίπτωση που δεν μπορείτε να καταναλώσετε κάποιο τρόφιμο σε ένα συγκεκριμένο γεύμα, μπορείτε να το καταναλώσετε κάποια άλλη χρονική στιγμή, αν και κρίνεται απαραίτητο να παίρνετε μικρά και συχνά γεύματα κατά τη διάρκεια της μέρας (κάθε 3-4 ώρες) και να μην συσσωρεύετε τα τρόφιμα κατά τις βραδινές ώρες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ – Α ΜΕΡΟΥΣ

1. Epidemiology and prevention of breast cancer, A. Laggiou, Faculty of Health Professions, Technological Educational Institute (TEI) of Athens, Athens, Department of Hygiene and Epidemiology, School of Medicine, University of Athens, Athens, Greece Archives of Hellenic Medicine 2008, 25(6):742–748
2. Cancer Satisfies 1997, Parker. S.L., Tong. T., Bidden, Smil Wingo, P.A., CA Cancer J. Clin., 47. 5, 1997
3. Patterns of Cancer in Nine Continents Whelun, S.L, Paritin, D.M.. and Masuyer. E., IARC Scientific Publication No 102. International Agency for Research on Cancer, Lyon.,1990
4. The changing global patterns of female breast cancer incidence and mortality, Freddie Bray, Peter McCarron and D Maxwell Parkin, Unit of Descriptive Epidemiology, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, Department of Epidemiology and Public Health, Queen's University Belfast, Belfast, UK, 2004
5. *Καρκίνος του Μαστού Διάγνωση και Θεραπευτική Αντιμετώπιση* Χρήστος Ι. Μαρκόπουλος, MD, MPhil Av.
6. Division of Epidemiology, Prevention and Screening, Alberta Cancer Board, Calgary, Canada, Eur J Cancer Prev. 2001
7. Tehard B, Clavel-Chapelon F, Equipe Inserm-IGR. Several anthropometric measurements and breast cancer risk: results of the E3N cohort study, Nutrition, Hormones, Cancer, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France, Int J Obes. 2006 January ; 30(1): 156–163.
8. Anthropometry and Breast Cancer, G. Ziegler, Nutritional Epidemiology Branch, National Cancer Institute, Bethesda, MD 20892, USA, 1997
9. Relation of Childhood Height and Later Risk of Breast Cancer, Herrinton LJ, Husson G., Division of Research, Kaiser Permanente, 3505 Broadway, Oakland CA 94611-5714, USA, 2001
10. Physical Activity and Risk of Cancer in the NHANES I Population , Albanes D, Blair A, Taylor PR, Division of Cancer Prevention and Control, National Cancer Institute, Bethesda, MD 20892, 1989

11. Body fatness during childhood and adolescence and incidence of breast cancer in premenopausal women: a prospective cohort study, Baer HJ, Colditz GA, Rosner B, Michels KB, Rich-Edwards JW, Hunter DJ, Willett WC, 2005
12. Breast cancer and childhood anthropometry: emerging hypotheses, Magnusson CM, Roddam AW, Cancer Research UK Epidemiology Unit, Oxford, UK, 2005
13. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study Reeves GK, Pirie K, Beral V, Green J, Spencer E, Bull D; Million Women Study Collaboration, Cancer Epidemiology Unit, University of Oxford, Oxford OX3 7LF, 2007
14. Risk Factors for Breast Cancer in Japan, with Special Attention to Anthropometric Measurements and Reproductive History, Tung HT, Tsukuma H, Tanaka H, Kinoshita N, Koyama Y, Ajiki W, Oshima A, Koyama H., Department of Cancer Control and Statistics, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases, Japan, 1999
15. A metaanalysis of published literature on waist-to hip ratio and risk of breast cancer, Connolly BS, Barnett C, Vogt KN, Li T, Stone J, Boyd NF., Division of Epidemiology and Statistics, Ontario Cancer Institute, Toronto, ON, Canada M5G 2M9., 2002
16. Birth Size and Breast Cancer Risk: Re-analysis of Individual Participant Data from 32 Studies, Silva Idos S, De Stavola B, McCormack V; Collaborative Group on Pre-Natal Risk Factors and Subsequent Risk of Breast Cancer, Department of Epidemiology and Population Health, London School of Hygiene & Tropical Medicine, London, UK, 2008
17. A Weight Loss Intervention for African American Breast Cancer Survivors 2006, Stolley MR, Sharp LK, Oh A, Schiffer L. University of Illinois at Chicago, 1747 W Roosevelt Rd, M/C 275, Chicago, IL 60612, USA, 2008
18. Calorie restriction, aging, and cancer prevention: mechanisms of action and applicability to humans, Hursting SD, Lavigne JA, Berrigan D, et al., Laboratory of Biosystems and Cancer, Center for Cancer Research, National Cancer Institute, Bethesda, Maryland 20892, USA, 2001
19. Energy Balance and Breast Cancer Risk, Malin A, Matthews CE, Shu XO, Cai H, Dai Q, Jin F, Gao YT, Zheng W. Department of Surgery, Meharry Medical College, 1005 Dr. D.B. Todd Boulevard, Nashville, Tennessee 37208, USA, 2005
20. Lower prevalence of breast cancer and cancers of the reproductive system among

- former college athletes compared to non-athletes, Frisch, R.E., Wyshak, C, Albright, N.L., Albright, T.E., Schiff, I., Johns. K.P., Wifsk, J., Sbiang, E., Koff, E., and Mamulio. M., , Br. J. Cancer, 52. 885, 2985.
21. Behavioral risk factors in breast cancer: can risk be modified? McTiernan A. Cancer Prevention Research Program, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, Washington 98109-1024, USA, 2003
 22. Epidemiologic studies of diet and cancer. Willett WC. Department of Epidemiology, Harvard School of Public Health, Boston, Massachusetts (Med Oncol Tumor Pharmacoth, 1990
 23. Dietary fat and breast cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition, Sieri S, Krogh V, Ferrari P, Berrino F, Pala V, Thiébaud AC, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, Jakobsen MU, Clavel-Chapelon F, Chajes V, Boutron-Ruault MC, Kaaks R et.al, Nutritional Epidemiology Unit, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milan, Italy, 2008
 24. Impact of diet on breast cancer risk Marie Lofa, b and Elisabete Weiderpassa, c, d, Department of Medical Epidemiology and Biostatistics, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden, 2009
 25. Fatty fish and fish omega-3 fatty acid intakes decrease the breast cancer risk: a case-control study, Kim J, Lim SY, Shin A, Sung MK, Ro J, Kang HS, Lee KS, Kim SW, Lee ES. Cancer Epidemiology Branch, Division of Cancer Epidemiology and Management, Research Institute, National Cancer Center, Gyeonggi, South Korea, 2009
 26. Low-Fat Dietary Pattern and Risk of Invasive Breast Cancer The Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial, Prentice RL, Caan B, Chlebowski RT, Patterson R, Kuller LH, Ockene JK, Margolis KL, Limacher MC et. Al, Division of Public Health Sciences, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, Wash 98109, USA, 2006
 27. Cigarette smoking and urinary estrogens, MacMahon, B., Trichopoulos, D., Cole, P., and Brown, J., New Engl. J. 1982.
 28. Smoking and estrogen-related disease, Baron, J.A., Am. J. Epidemiol., 1984
 29. Retrospective assessment of menstrual cycle length in patients with breast cancer. In patients with benign breast disease, and in women without breast disease, Olsson. R, Landin-Olsson. M., and Gullberg, 13.. J. Noli. Cancer Inst., 1993

30. Nutrition and breast cancer, *Cancer Causes Control*, Hunter, D., J., and Willett, W., C., 1996.
31. Diet and breast cancer, Willett, W., *Contemp., Nutr.*, 1993.
32. Cigarette smoking and breast cancer (letter), Sandier, D.P., Everson, R.B., and Wilcox, A.J., *Am. J Epidemiol.*, 1986.
33. Lifestyle changes and breast cancer prognosis: a review, Kellen E, Vansant G, Christiaens MR, Neven P, Van Limbergen E, *Universitaire Ziekenhuizen Leuven-LUCK, Kapucijnenvoer 33, 3000, Leuven, Belgium*, 2009
34. Life events and breast cancer progression, Barraclough, J., Pindor, P., Cruddas, M., Osmond, C, Taylor, I., and Perry, M., *Br. Med. J.*, 1992
35. Effect of psychosocial treatment on survival of patients with metastatic breast cancer, Spiegel, D., Bloom, J.R., Kraemer, H.C., and Gollheil, E., *Lancet*, 1989.
36. Menopausal hormone therapy, Pardini D, *Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP*, 2007
37. Hormone therapy, mammographic density, and breast cancer risk, Martin LJ, Minkin S, Boyd NF, *Campbell Family Institute for Breast Cancer Research, Ontario Cancer Institute, Princess Margaret Hospital, Toronto, Canada*, 2009
38. Oral contraceptives in relation to breast cancer, Malone KE, Daling JR, Weiss NS, *Division of Public Health Sciences, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, WA 98104-2092*, 2003
39. Oral contraceptives and family history of breast cancer, Gaffield ME, Culwell KR, Ravi A., *Department of Reproductive Health and Research, World Health Organization, 1211 Geneva 27, Switzerland*, 2009
40. Stoll BA. Premenopausal weight gain and progression of breast cancer precursors. *Cancer Detect Prev* 1999;23:31-36.
41. *Integr Cancer Ther.* 2003 Dec;2(4):315-29 Insulin and cancer. Boyd DB. 239 *Glenville Road, Greenwich, CT 06831, USA*
42. Stoll BA. Nutrition and breast cancer risk: can an effect via insulin resistance be demonstrated? *Oncology Department, St. Thomas' Hospital, London, United Kingdom Breast Cancer Res Treat.* 1996;38(3):239-46
43. *The World Health Organization Histologic Typing of Breast Tumors. 2nd ed.. Am. J. Clin. Pathol*, 78. 1982.
44. Cotran. R.S.. Kumar, V., and Robbins. S.L., *Rabbins Pathologic Bases of Disease, 5th ed., W.B. Sauntlers. Philadelphia. 1994, chap, 24.*

45. ΚΡΕΑΤΣΑ Γ.Κ. Σύγχρονη Γυναικολογία και Μαιευτική. 1998: Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, 411-432.
46. Harvey A. R., Champe C. P. Φαρμακολογία. 2^η έκδοση 2003: 511-512, 446-447,
47. Dos Santos Silva, I., Mangtani, P., McCormack, V., Bhakta, D., Sevak, L. & McMichael, A. J. (2002) Lifelong vegetarianism and risk of breast cancer: a population-based case-control study among South Asian migrant women living in England. *Int. J. Cancer* 99:238-244
48. Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic indicator in breast cancer, Gupta D, Lammersfeld CA, Vashi PG, King J, Dahlk SL, Grutsch JF, Lis CG, Cancer Treatment Centers of America at Midwestern Regional Medical Center, Zion, IL, USA, 2008
49. Body Size and Composition and Risk of Postmenopausal Breast Cancer ,Robert J. MacInnis, Dallas R. English, Dorota M. Gertig, John L. Hopper, and Graham G. Giles, Cancer Epidemiology Centre, The Cancer Council Victoria and Centre for Genetic Epidemiology, University of Melbourne, Melbourne, Victoria, Australia, 2004
50. Symposium on 'Diet and cancer' Obesity and cancer, Tobias Pischon, Ute Nöthlings and Heiner Boeing, Department of Epidemiology, German Institute of Human Nutrition Potsdam-Rehbruecke, 14558 Nuthetal, Germany
51. Obesity and breast cancer screening, Wee CC, McCarthy EP, Davis RB, Phillips RS., Division of General Medicine and Primary Care, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts 02215, USA, 2004
52. Adiposity, adult weight change, and postmenopausal breast cancer risk, Ahn J, Schatzkin A, Lacey JV Jr, Albanes D, Ballard-Barbash R, Adams KF, Kipnis V, Mouw T, Hollenbeck AR, Leitzmann MF, Division of Cancer Epidemiology and Genetics, National Cancer Institute, National Institutes of Health, EPS, 6120 Executive Blvd, Bethesda, MD 20892, USA, 2007

53. Body weight, nutritional factors and physical activity--their influence on prognosis after breast cancer diagnosis, Weitzen R, Tichler T, Kaufman B, Catane R, Shpatz Y, The Oncology Institute, Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Israel, 2006
54. Lifestyle changes and breast cancer prognosis: a review, Kellen E, Vansant G, Christiaens MR, Neven P, Van Limbergen E, Universitaire Ziekenhuizen Leuven-LUCK, Kapucijnenvoer 33, 3000, Leuven, Belgium, 2008
55. Nutrition and immunity in cancer, Benítez-Arciniega AD, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México, Jesús Carranza esq. Paseo Tollocan, Col. Moderna de la Cruz, Toluca, Estado de México, 50180, Mexico, 2007
56. Dietary prevention of breast cancer, Rose DP, Connolly JM, Division of Nutrition and Endocrinology, American Health Foundation, Valhalla, New York, 1990
57. Mechanisms for the Impact of Whole Grain Foods on Cancer Risk, Joanne L. Slavin, PhD, R, Department of Food Science and Nutrition, University of Minnesota, 1334 Eckles Avenue, St. Paul, Minnesota, 2000
58. Dietary lignan intake and postmenopausal breast cancer risk by estrogen and progesterone receptor status, Touillaud MS, Thiébaud AC, Fournier A, Niravong M, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F., Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, ERI 20, Institut Gustave-Roussy, 39 rue Camille Desmoulins, 94805 Villejuif Cedex, France 2007
59. Dietary phytoestrogens and cancer: in vitro and in vivo studies, Adlerercutz, H., Motisavi, Y., Clark, J., Hockerstedt, K., Hamalainen, E., Wahala, K., Makela, T., and Hase, T. J. Steroid Biochem. Mol. Biol, 1992
60. Dietary flavonoid intake and breast cancer risk among women on Long Island., Fink BN, Steck SE, Wolff MS, Britton JA, Kabat GC, Schroeder JC, Teitelbaum SL, Neugut AI, Gammon MD., Department of Epidemiology, School of Public Health, University of North Carolina, Chapel Hill, NC, USA, 2007
61. Diet and cancer risk in Mediterranean countries: open issues, La Vecchia C, Bosetti C. Istituto di Ricerche Farmacologiche, Mario Negri, Milano, Italy, 2006

62. Flavonoids and breast cancer risk in Italy, Bosetti C, Spertini L, Parpinel M, Gnagnarella P, Lagiou P, Negri E, Franceschi S, Montella M, Peterson J, Dwyer J, Giacosa A, La Vecchia C, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Via Eritrea 62-20157 Milan, Italy, 2005
63. Flavonoid intake and breast cancer risk: a case--control study in Greece, Peterson J, Lagiou P, Samoli E, Lagiou A, Katsouyanni K, La Vecchia C, Dwyer J, Trichopoulos D. Schools of Nutrition and Medicine, Boston, MA 02111, USA, 2003
64. Eating to beat breast cancer: Potential role for soy supplements, B. A. Stoll Oncology Department, St. Thomas' Hospital, London, UK, 1998
65. Mamalian lignan production from various food, Thompson, L.U., Rofoh, P., Serraino. M., and Cheung, F., , Nutr Cancer, 16, 43, 1991
66. Tofu and risk of breast cancer in Asian-Americans. Cancer Epidemiol Wu, A.H., Ziegler, R.G., Horn-Ross. PL., Nomura, AMY., West D.W., Kolonel. L.N., Rosenthal. J.F., Hoover. R.N., and Pike, MX., Biomarkers Prev., 1996.
67. Green tea, soy, and mammographic density in Singapore Chinese women, Wu AH, Ursin G, Koh WP, Wang R, Yuan JM, Khoo KS, Yu MC. Department of Preventive Medicine, University of Southern California, 1441 Eastlake Avenue, Los Angeles, CA 90089, USA, 2008
68. Dietary phytoestrogens and cancer: in vitro and in vivo studies, Adlercreutz, H., Motisavi, Y., Clark, J., Hockerstedt, K., Hamalainen, E., Wahala, K., Makela, T., and Hase, T., J. Steroid Biochem. Mol. Bio, 1992.
69. The effect of flaxseed and wheat bran consumption on urinary estrogen metabolites in premenopausal women., Haggans CJ, Travelli EJ, Thomas W, Martini MC, Slavin JL., Department of Food Science and Nutrition, University of Minnesota, St. Paul 55108, USA, 2000
70. Vitamin supplement use and risk for breast cancer: the Shanghai Breast Cancer Study, Dorjgochoo T, Shrubsole MJ, Shu XO, Lu W, Ruan Z, Zheng Y, Cai H, Dai Q, Gu K, Gao YT, Zheng W. Department of Medicine, Vanderbilt Epidemiology Center, School of Medicine, Vanderbilt University, Nashville, TN, USA, 2007
71. Can supplementary dietary fibre suppress breast cancer growth?, Stoll BA., Oncology Department, St. Thomas' Hospital, London, UK Br J Cancer. 1996

72. Vitamin supplement use and risk for breast cancer: the Shanghai Breast Cancer Study, Dorjgochoo T, Shrubsole MJ, Shu XO, Lu W, Ruan Z, Zheng Y, Cai H, Dai Q, Gu K, Gao YT, Zheng W., Department of Medicine, Vanderbilt Epidemiology Center, School of Medicine, Vanderbilt University, Nashville, TN, USA, 2007
73. Dietary vitamin D and calcium and risk of colorectal cancer: a 19-year prospective study in men, Garland C , Shekelle RB , Barrett-Connor E , Criqui MH , Ross AH , Paul O . . Lancet . 1985
74. Vitamin D and cancer incidence in the Harvard cohorts, Giovannucci E .. Ann Epidemiol . 2008
75. Plasma vitamin D and risk of colorectal cancer: the Japan Public Health Center-Based Prospective Study, Otani T , Iwasaki M , Sasazuki S. Inoue M , Tsugane S . . Br J Cancer . 2007
76. Intakes of calcium and vitamin D and breast cancer risk in women, Lin J, Manson JE, Lee IM, Cook NR, Buring JE, Zhang SM. Division of Preventive Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA 02215, USA, 2007
77. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of breast cancer, Chlebowski RT, Johnson KC, Kooperberg C, Pettinger M, Wactawski-Wende J, Rohan T, Rossouw J, Lane D, O'Sullivan MJ, Yasmeen S, Hiatt RA, Shikany JM, Vitolins M, Khandekar J, Hubbell FA; Women's Health Initiative Investigators, Los Angeles Biomedical Research Institute at Harbor-UCLA Medical Center, Torrance, CA 90502, USA, 2008
78. Breast Cancer Prevention Using Calcium and Vitamin D: A Bright Future?, Speers C, Brown P., J Natl Cancer Inst., 2008
79. Folate intake and risk of breast cancer by estrogen and progesterone receptor status in a Swedish cohort, Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A., Division of Nutritional Epidemiology, National Institute of Environmental Medicine, Karolinska Institutet, Box 210, SE-17177 Stockholm, Sweden, 2008

80. Dietary intake of folate, vitamin B6, and vitamin B12, genetic polymorphism of related enzymes, and risk of breast cancer: a case-control study in Brazilian women, Ma E, Iwasaki M, Junko I, Hamada GS, Nishimoto IN, Carvalho SM, Motola J Jr, Laginha FM, Tsugane S. Epidemiology and Prevention Division, Research Center for Cancer Prevention and Screening, National Cancer Center, Tokyo, Japan
81. Relationship between selenium and breast cancer: a case-control study in the Klang Valley, Suzana S, Cham BG, Ahmad Rohi G, Mohd Rizal R, Fairulnizal MN, Normah H, Fatimah A., Department of Nutrition and Dietetics, Faculty of Allied Health Sciences, Universiti Kebangsaan Malaysia, Kuala Lumpur 50300, Malaysia, 2009
82. Key TJ., Serum oestradiol and breast cancer risk. Imperial Cancer Research Fund, Cancer Epidemiology Unit, University of Oxford, Radcliffe Infirmary, UK. *Endocr Relat Cancer*. 1999 Jun;6(2):175-80.
83. Key T.J.; Allen N.E.; Verkasalo P.K.; Banks E Macronutrient Metabolism Group Symposium on 'Energy flux and cancer', University College, Cork, Energy balance and cancer: the role of sex hormones, 27-30 June 2000 pp. 81-89(9).
84. Harvey A. R., Champe C. P. *Φαρμακολόγια*. 2^η έκδοση 2003: 511-512, 446-447
85. User's guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. B. What were the results and will they help me in caring for my patients?, Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. Evidence-Based Medicine Working Group, *JAMA* 1994, 271:59-63
86. User's guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test, A. Are the results of the study valid?, Jaeschke R, Guyatt G, Sackett DL. Evidence-Based Medicine Working Group, *JAMA* 1994, 271:389-391
87. User's guides to the medical literature, IV. How to use an article about harm, Levine M, Walter S, Lee H, Haines T, Holbrook A, Moyer V Evidence-Based Medicine Working Group, *JAMA* 1994, 271:1615-1619

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ - Β ΜΕΡΟΣ

1. R. J. Freedman, N. Aziz, D. Albanes, T. Hartman, D. Danforth, S. Hill, N. Sebring, J. C. Reynolds, and J. A. Yanovski. Weight and Body Composition Changes during and after Adjuvant Chemotherapy in Women with Breast Cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89: 2248-2253
2. Geoffrey Cannon. Director, Editor. Panel of World Cancer Research Fund. *Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: a global perspective* 1997
3. Haskell CM and Casciato DA. Breast cancer (Chapter 10) *Manual of Clinical Oncology* 4th Edition, Lippincott Williams and Wilkins, 2000.
4. Goodwin P, Esplen MJ, Butler K et al. Multidisciplinary weight management in locoregional breast cancer: results of a phase II study. *Breast Cancer Research and treatment*. 1998;48:53-64.
5. Rock CL, Demark-Wahnefried W. Nutrition and Survival After the Diagnosis of Breast Cancer: A review of the evidence. *Journal of Clinical Oncology* 2002; Vol 20, Issue 15 (August): 3302-3316.
6. Borugian MJ, Sheps SB et al. Insulin, macronutrient intake, and physical activity: are potential indicators of insulin resistance associated with mortality from breast cancer?. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13(7):1163-1172
7. Kumar NB, Allen K, Cantor A et al. Weight gain associated with adjuvant tamoxifen therapy in stage I and II breast cancer: fact or artifact? *Breast Cancer Research and Treatment*. 1997; 44:135-143.
8. Byers T, Nestle M, McTiernan A 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* 2002;52:92-119
9. Simopoulos AP. The traditional diet of Greece and Cancer. *Eur J Cancer Prev*. 2004 Jun; 13 (3): 219-30.
10. Katsilambros N.L, Zambela A. Diabetes Mellitus, Obesity, and the Mediterranean Diet. *The Mediterranean Diet: Constituents and Health promotion. The CRC Press MODERN NUTRITION Series*. 2001

11. Philpott M, Ferguson LR. Immunonutrition and cancer. *Mutat Res.* 2004;551(1-2):29-42.
12. BOD POD body composition system: Operator's manual. Life Measurement, Inc. Concord, CA. 2000.
13. Siri WE. Body composition from fluid spaces and density: analysis of methods. In: *Technique for Measuring Body Composition*. Brosek J and Henschel A, eds. Washington DC: NAS/NRC, 1961, pp.223-224.
14. Wendy Demark-Wahnefried, Bercedis L. Peterson, Eric P. Winer, Lawrence Marks, Noreen Aziz, P. Kelly Marcom, Kimberly Blackwell, Barbara K. Rimer. Changes in Weight, Body Composition, and Factors Influencing Energy Balance Among Premenopausal Breast Cancer Patients Receiving Adjuvant Chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001;19:2381-2389.
15. Shapiro CL, Manola J, Leboff M. Ovarian failure after adjuvant chemotherapy is associated with rapid bone loss in women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:3306 – 3311
16. Greep NC, Giuliano AE, Hansen NM, Taketani T, Wang HJ, Singer FR. The effects of adjuvant chemotherapy on bone density in postmenopausal women with early breast cancer. *Am J Med* 2003;114:653 – 659
17. A. Aslani¹, R.C. Smith¹, B.J. Allen¹, N. Pavlakis, and J.A. Levi. Changes in Body Composition during Breast Cancer Chemotherapy with the CMF-regimen. *Breast Cancer Research and Treatment* 1999; 57:285-290.