ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΦΥΣΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΑΘΛΗΤΙΣΜΟΥ ΚΑΙ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

<<ΒΙΤΑΜΙΝΗ Ε, ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ ΚΑΙ Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΓΟΝΙΔΙΩΝ>>

ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ: ΠΑΠΑΔΗΜΑ ΕΛΕΝΗ

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ: ΚΑΛΑΦΑΤΗ ΙΩΑΝΝΑ-ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ

ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2025

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

Πίνακας περιεχομένων

Κεφάλαιο 1. Βασική ορολογία, ανατομία και φυσιολογία του μαστού 6

1.1 Ανατομία του μαστού 6

1.2 Μαστοί του θήλεος 6

1.3 Αγγείωση του μαστού 8

1.4 Νεύρα του μαστού 9

Κεφάλαιο 2. Καρκίνος του Μαστού 10

2.1 Ορισμός Καρκίνου 10

2.2 Ορισμός καρκίνου του μαστού 11

2.3 Επιδημιολογικά Στοιχεία Καρκίνου του μαστού 11

2.4 Αιτιολογία του καρκίνου του μαστού και παράγοντες κινδύνου 15

2.4.1 Ορισμός και κατηγορίες των παραγόντων κινδύνου για καρκίνο μαστού 15

2.4.2. Αναπαραγωγικοί παράγοντες κινδύνου καρκίνου του μαστού 16

2.4.3 Η ηλικία ως παράγοντας κινδύνου για καρκίνο του μαστού 19

2.4.4 Το φύλο ως παράγοντας κινδύνου του καρκίνου του μαστού 19

2.4.5 Το αλκοόλ ως παράγοντας κινδύνου του καρκίνου του μαστού 20

2.4.6 Το κάπνισμα ως παράγοντας κινδύνου του καρκίνου του μαστού 21

2.4.7 Η γενετική ως παράγοντας κινδύνου του καρκίνου του μαστού 22

2.4.8 Το σωματικό βάρος ως παράγοντας κινδύνου του καρκίνου του μαστού 25

2.4.9 Η διατροφή ως παράγοντας κινδύνου του καρκίνου του μαστού 26

2.5 Σταδιοποίηση του καρκίνου του μαστού - Καρκινικοί τύποι 33

2.5.1 Στάδια δημιουργίας του καρκίνου 33

2.5.2 Καρκινικοί τύποι του μαστού 34

2.6 Μέθοδοι διάγνωσης του καρκίνου του μαστού 37

2.7 Πρόληψη και θεραπεία 38

Κεφάλαιο 3. Ελεύθερες ρίζες και αντιοξειδωτικά 41

3.1 Οξείδωση και ελεύθερες ρίζες 41

3.2 Οξειδωτικό στρες 42

3.3 Αντιοξειδωτικά 42

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

3.3.1 Ορισμός και κατηγορίες των αντιοξειδωτικών ουσιών 42
3.3.2 Ο ρόλος των αντιοξειδωτικών στον ανθρώπινο οργανισμό 44
Κεφάλαιο 4. Βιταμίνη Ε 45
4.1 Ορισμός, χημική δομή και μορφές της Βιταμίνης Ε 45
4.2 Ο ρόλος της βιταμίνης Ε 45
4.3 Πηγές βιταμίνης Ε 46
Κεφάλαιο 5. Χημειοπροληπτική και αντικαρκινική δυναμική της βιταμίνης Ε 48
5.1 Αλληλεπιδράσεις γονιδίων - διατροφής στον καρκίνο του μαστού 48
5.2 Μοριακή δράση της βιταμίνης Ε σε κυτταρικό επίπεδο 49
5.3 Γονιδιακοί Πολυμορφισμοί και Εξατομικευμένη Απόκριση στη Βιταμίνη Ε 50
5.4 Συμπεράσματα 51
Κεφάλαιο 6. Ειδικό μέρος 52
6.1 Σκοπός 52
6.2 Μεθοδολογία της Ανασκόπησης 52
6.2.1 Κριτήρια επιλογής και αποκλεισμού μελετών 52
6.2.2 Διάγραμμα ροής 53
6.3 Αποτελέσματα 54
6.4 Συζήτηση 73
Συμπεράσματα 77
Βιβλιογραφία 78

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί μια κακοήθη νεοπλασματική νόσο, που χαρακτηρίζεται από τον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό και τη συσσώρευση μη φυσιολογικών κυττάρων στον μαστό, οδηγώντας με τον τρόπο αυτό στον σχηματισμό όγκων. Η πρόσληψη βιταμίνης Ε, μεταξύ άλλων, φαίνεται να είναι αποτελεσματικός παράγοντας για την πρόληψη και θεραπεία του καρκίνου του μαστού.

Σκοπός: Η παρούσα συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση έχει ως στόχο τη διερεύνηση των αλληλεπιδράσεων γονιδίων με την πρόσληψη βιταμίνης Ε και την επίδραση αυτών στον καρκίνο του μαστού.

Μεθοδολογία: Η συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση πραγματοποιήθηκε με αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων PubMed, Google Scholar και Cochrane library. Επιλέχθηκαν άρθρα που δημοσιεύθηκαν μεταξύ 2010 και 2025, αποκλειστικά στην αγγλική γλώσσα. Επιλέχθηκαν πρωτογενείς μελέτες (τυχαιοποιημένες μελέτες, μελέτες περίπτωσης, κλινικές δοκιμές). Αναζητήθηκαν μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ανθρώπους, ζώα, αλλά και στο εργαστηριακό περιβάλλον.

Αποτελέσματα: Οι μελέτες που πραγματοποιήθηκαν στα ζώα κατέληξαν σε παρόμοια συμπεράσματα, αναδεικνύοντας τις τοκοφερόλες, και κυρίως τις γ- και δ-τοκοφερόλες, ιδιαίτερα αποτελεσματικές στην πρόληψη και θεραπεία του καρκίνου μαστού. Οι μελέτες που έγιναν σε ανθρώπους παρουσίασαν ευρήματα σχετικά με τη θεραπεία με τοκοτριενόλη, που δε φάνηκε να σχετίζεται με υποτροπή του καρκίνου μαστού, αλλά οι ενδείξεις για πρόληψη ή θεραπεία του καρκίνου δεν ήταν ισχυρές. Η βιταμίνη Ε σε μορφή κολπικών υποθέτων φάνηκε να βοηθάει στον περιορισμό των συμπτωμάτων και επιπλοκών του καρκίνου του μαστού, ενώ σε μορφή γέλης μπορεί να εφαρμοστεί αποτελεσματικά για την επούλωση των δερματικών βλαβών σε οξείας δερματίτιδα έπειτα από ακτινοβολίες λόγω του καρκίνου.

Συμπεράσματα: Η βιταμίνη Ε φαίνεται να συνδέεται με θετικά αποτελέσματα για την πρόληψη και θεραπεία του καρκίνου του μαστού. Απαιτούνται όμως περισσότερες μελέτες για την επιβεβαίωση της άποψης αυτής, και κυρίως να διεξαχθούν έρευνες σε μεγαλύτερους πληθυσμούς ανθρώπων, που δεν είναι επαρκείς μέχρι σήμερα.

Λέξεις -κλειδιά: καρκίνος μαστού, βιταμίνη Ε, γενετικοί πολυμορφισμοί, γονίδια, τοκοφερόλη, τοκοτριενόλη

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer is a malignant neoplastic disease, characterized by the uncontrolled proliferation and accumulation of abnormal cells in the breast, thus leading to the formation of tumors. Vitamin E intake, among others, appears to be an effective factor for the prevention and treatment of breast cancer.

Purpose: This systematic literature review aims to investigate gene interactions with vitamin E intake and their effect on breast cancer.

Methodology: The systematic literature review was performed by searching the PubMed, Google Scholar and Cochrane library databases. Articles published between 2010 and 2025, exclusively in English, were selected. Primary studies (randomized studies, case studies, clinical trials) were selected. Studies conducted in humans, animals, and in the laboratory environment were searched.

Results: Animal studies have reached similar conclusions, showing that tocopherols, especially γ- and δ-tocopherols, are particularly effective in the prevention and treatment of breast cancer. Human studies have shown that tocotrienol therapy was not associated with breast cancer recurrence, but the evidence for cancer prevention or treatment was not strong. Vitamin E in the form of vaginal suppositories has been shown to help reduce the symptoms and complications of breast cancer, while in gel form it can be effectively applied to heal skin lesions in acute dermatitis after radiation therapy for cancer.

Conclusions: Vitamin E appears to be associated with positive results in the prevention and treatment of breast cancer. However, more studies are needed to confirm this view, and especially to conduct research on larger populations of people, which are not sufficient to date.

Key-words: Vitamin E, breast cancer, gene regulation, gene polymorphisms, antioxidants, tocopherol, tocotrienol

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

Κεφάλαιο 1. Βασική ορολογία, ανατομία και φυσιολογία του μαστού

1.1 Ανατομία του μαστού

Με την χρήση του όρου <<μαστοί>> του ανθρώπινου οργανισμού εννοούνται τα ζεύγη μαστικών αδένων, που βρίσκονται στην πρόσθια πλευρά του θώρακα (1). Είναι οι περισσότερο εμφανείς επιφανειακές δομές στο πρόσθιο θωρακικό τοίχωμα (2) και ειδικότερα είναι διακριτές σε μεγαλύτερο βαθμό στον γυναικείο οργανισμό μετά το πέρας της εφηβείας, συγκριτικά με τον ανδρικό οργανισμό, στον οποίο παραμένουν υποπλαστικοί και λιγότερο διακριτοί (3). Οι μαστοί αποτελούνται από ερειστικό ινώδη ιστό που προσφέρει δομική υποστήριξη και από αδενικό ιστό που περιλαμβάνει λοβούς και γαλακτοφόρους πόρους. Περιβάλλονται από λιπώδη ιστό, ο οποίος κατέχει πρωτεύον ρόλο στη διαμόρφωση του σχήματος και μεγέθους, δηλαδή της μορφολογίας του μαστού. Ο μαστικός αδένας συναντάται στον υποδόριο ιστό και εκτείνεται ακριβώς επάνω από τον μείζωνα και ελάσσωνα θωρακικό μυ (4). Στις γυναίκες οι μαστοί λειτουργούν ως βοηθητικοί αδένες του αναπαραγωγικού συστήματος, διότι εμπλέκονται στη γαλουχία. Εντούτοις, στους άνδρες είναι στοιχειώδεις και μη λειτουργικοί, αποτελούμενοι κυρίως από υπολειμματικούς γαλακτοφόρους πόρους και επιθηλιακές χορδές χωρίς καμία εκκριτική δραστηριότητα.

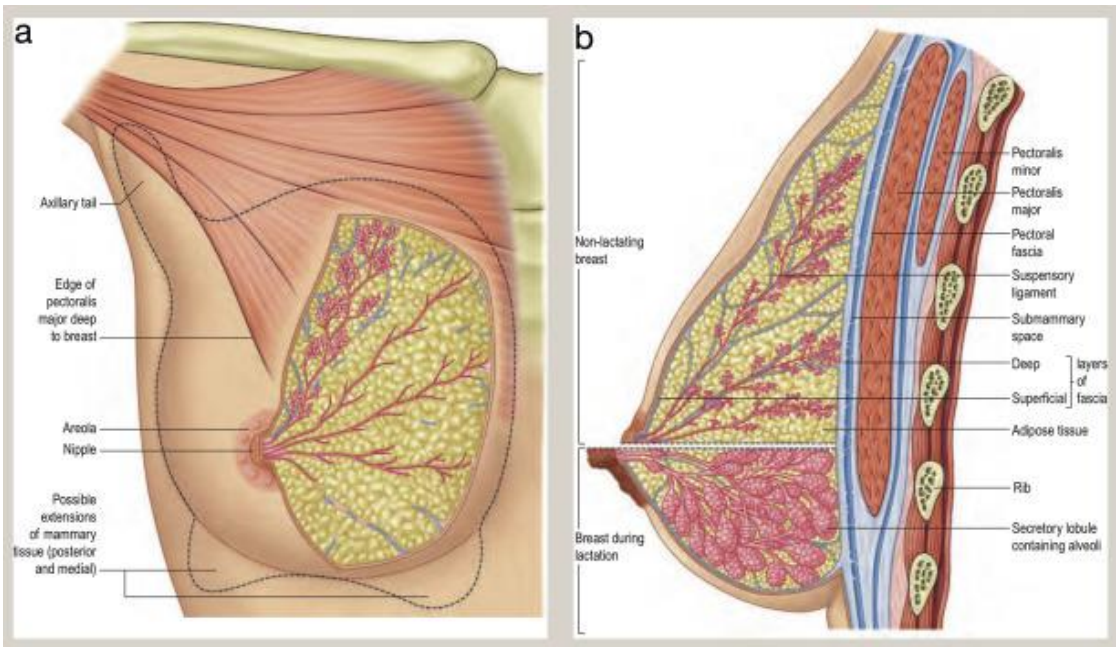
1.2 Μαστοί του θήλεος

Είναι ευρέως γνωστό ότι πριν από την περίοδο της ενήβωσης δεν υπάρχουν καθοριστικές διαφορές ανάμεσα στους μαστούς των γυναικείων και των ανδρικών οργανισμών (5). Ωστόσο η εφηβεία αποτελεί μία περίοδο ραγδαίας αύξησης των σημαντικότερων φυλετικών στεροειδών ορμονών και πιο συγκεκριμένα στο γυναικείο φύλο των οιστρογόνων και της προγεστερόνης, οι οποίες συμβάλλουν και στην ανάπτυξη του γυναικείου μαστού και στη διαμόρφωση του σχήματος και του μεγέθους του. Το φυσιολογικό μέγεθος του γυναικείου μαστού καθορίζεται από το ποσό του λίπους που περιβάλλει τον αδενικό ιστό (1). Κατέχει μια ευρεία βάση που επικαλύπτει τη δεύτερη έως την έκτη πλευρά του στέρνου (2) και τα δύο τρίτα του υποστρώματος του μαστού, σχηματίζονται από την θωρακική περιτονία που καλύπτει τον μείζονα θωρακικό μυ (6). Το υπόλοιπο ένα τρίτο από την περιτονία καλύπτει τον πρόσθιο οδοντωτό μυ (5). Στο ύψος του τέταρτου μεσοπλεύριου διαστήματος διακρίνεται η θηλή, της οποίας η διάμετρος μπορεί να είναι δέκα έως δώδεκα χιλιοστά, το σχήμα της είναι είτε κυλινδρικό, είτε κωνικό (4) και σε αυτή εκβάλλουν οι γαλακτοφόροι πόροι μέσω στομίων. Η θηλή περιβάλλεται από μια στρογγυλή χρωματιστή περιοχή δέρματος, γνωστή και ως θηλαία άλως. Εκεί βρίσκονται τα “φυμάτια του Μοντγκόμερι”, που είναι οι απολήξεις των σμηγματογόνων αδένων. Αυτοί οι αδένες εκκρίνουν

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

μια λιπαντική ουσία, που προστατεύει τη θηλή και τη θηλαία άλω κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης και του θηλασμού (7). Το χρώμα του δέρματος που καλύπτει τη θηλή και τη θηλαία άλω έχει πιο σκούρο χρώμα από το υπόλοιπο δέρμα και σκουραίνει ακόμα περισσότερο μετά την εγκυμοσύνη, αλλά και κατά τη περίοδο της γαλουχίας (8).

Μεταξύ του μαστού και της θωρακικής περιτονίας υπάρχει ένα επίπεδο χαλαρού συνδετικού ιστού, ο οπισθομαζικός χώρος. Περιέχει μια μικρή ποσότητα λιπώδους ιστού προσφέροντας με τον τρόπο αυτό στον μαστό κάποιο σημαντικό βαθμό κίνησης πάνω στη θωρακική περιτονία (9). Ανώτερα και πλευρικά, προεξέχοντας από το εξωτερικό άνω τεταρτημόριο του, υπάρχει μια γλωσσική προβολή του ιστού του μαστού στη μασχάλη, η χαρακτηριζόμενη "μασχαλιαία ουρά" ή "ουρά του Σπενς" (10). Η ανατομική θέση η οποία αποτελεί το πιο κοινό σημείο που λαμβάνουν χώρα τα καλοήθη και κακοήθη νεοπλάσματα του μαστού, αποτελεί το άνω εσωτερικό τεταρτημόριο του. Αρκετές γυναίκες την ανακαλύπτουν όταν μεγεθύνεται, γεγονός που συμβαίνει κατά τον εμμηνορρυσιακό κύκλο και ανησυχούν ότι αυτό που αγγίζουν μπορεί να είναι ένας όγκος ή μεγεθυμένοι λεμφαδένες (11). Κατά την διάρκεια της εμμήνου ρήσεως οι μαστοί των γυναικών λόγω της αυξημένης απελευθέρωσης των γοναδοτρόπων ορμονών θυλακιοτρόπου ορμόνης αλλά και της ωχρινοτρόπου ορμόνης μεγενθύνονται πάνω στον αδενικό ιστό (12).



Εικόνα 1. Ανατομικά στοιχεία του μαστού. Διατίθεται από Harold, 2013

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

1.3 Αγγείωση του μαστού

Οι μαστοί διαθέτουν ένα εκτεταμένο αγγειακό και λεμφικό δίκτυο, το οποίο είναι ζωτικής σημασίας για τη διεκπεραίωση της φυσιολογικής λειτουργίας τους, αλλά και για την κατανόηση της εξάπλωσης των καρκινικών κυττάρων. Η αρτηριακή αιμάτωση προέρχεται κατά κύριο λόγο από τρεις βασικές πηγές: τις μασχαλιαίες αρτηρίες, τις έσω θωρακικές (έσω μαστικές) αρτηρίες και τις οπίσθιες μεσοπλεύριες αρτηρίες . Η φλεβική παροχέτευση του μαστού εκτελείται κατά κύριο λόγο προς την μασχαλιαία φλέβα, αλλά υπάρχει και δευτερεύουσα παροχέτευση προς την εσωτερική θωρακική φλέβα (12). Η λεμφική παροχέτευση του μαστού κατέχει καίρια σημασία, λόγω του ρόλου της στην μετάσταση των καρκινικών κυττάρων. Όπως συμβαίνει με οποιοδήποτε άλλο όργανο, η λεμφική παροχέτευση του μαστού ταξιδεύει παράλληλα με την παροχή αίματος. Η λέμφος φέρεται από τη θηλή, τη θηλέα άλω, καθώς και τα λοβία του αδένα προς το υποθήλεο λεμφικό πλέγμα (13). Το μεγαλύτερο ποσοστό της λέμφου παροχετεύεται προς τους μασχαλιαίους λεμφαδένες, με τους πρόσθιους-θωρακικούς λεμφαδένες να είναι πρώτοι στη σειρά. Μικρό ποσοστό της λέμφου μπορεί να διοχετευτεί απευθείας στους άλλους μασχαλιαίους λεμφαδένες ή και στους μέσο-θωρακικούς, στους θωρακοδελτοειδείς, στους υπερκλείδιους ή τους εν τω βάθει κάτω τραχηλικούς λεμφαδένες. Το μεγαλύτερο όμως κομμάτι από την υπόλοιπο λέμφο και ειδικά από τα έσω τεταρτημόρια του μαστού παροχετεύεται στους παραστερνικούς λεμφαδένες ή στον αντίθετο μαστό, ενώ η λέμφος από τα κατώτερα τεταρτημόρια είναι δυνατόν να περάσει και στους εν τω βάθει κοιλιακούς λεμφαδένες (14).

Η λέμφος του δέρματος του μαστού, παροχετεύεται κατά βάση στους ομόπλευρους μασχαλιαίους, υποκλείδιους, και παραστερνικούς λεμφαδένες, εκτός της θηλής και της θηλέας άλω (13). Από τους μασχαλιαίους λεμφαδένες, καταλήγει στους υποκλείδιους και υπερκλειδικούς λεμφαδένες, ενώ από το άνω άκρο μεταφέρεται από το υποκλείδιο λεμφικό στέλεχος. Διαμέσου των παραστερνικών λεμφαδένων η λέμφος εισέρχεται στα βρογχομεσοπνευμόνια λεμφικά στελέχη, που συνδέονται με τη σειρά τους είτε με τον θωρακικό πόρο, είτε με το σφαγιτιδικό στέλεχος εκβάλλοντας στις φλεβώδεις γωνίες ή βραχιονοκεφαλικές φλέβες (11). Η προσβολή των υπερκλείδιων κόμβων στον καρκίνο του μαστού σηματοδοτεί κατά κύριο λόγο την οπισθοδρομική εξάπλωση κατά μήκος μπλοκαρισμένων λεμφικών οδών, μόνο όταν οι κορυφαίοι μασχαλιαίοι κόμβοι εμπλέκονται σε υψηλό ποσοστό (15). Τα εκφυτικά κανάλια διαπερνούν κατευθείαν αυτούς τους κόμβους στην κατώτερη εν τω βάθει αυχενική αλυσίδα, έτσι ώστε η προσβολή των αυχενικών κόμβων να μπορεί να συμβεί μέσω αυτής της οδού. Υπό κανονικές συνθήκες δεν παρατηρείται πρώιμη λεμφική εξάπλωση ενός όγκου από τον ένα μαστό στον άλλον.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

Εξαίρεση αποτελούν οι περιπτώσεις ιδιαίτερων ανατομικών συνδέσεων μέσω των παραστερνικών λεμφαδένων (14).

1.4 Νεύρα του μαστού

Από τους πρόσθιους και τους πλάγιους νευρικούς κλάδους των τέταρτων και έκτων μεσοπλεύριων νεύρων προβάλλουν τα νεύρα των μαστών (9). Οι κλάδοι των μεσοπλεύριων νεύρων διαπερνούν την θωρακική περιτονία, η οποία καλύπτει με τη σειρά της ολιστικά τον μείζονα θωρακικό μυ και τα μεσοπλεύρια νεύρα καταλήγουν τελικά, στον υπερκείμενο υποδόριο ιστό και στο δέρμα του μαστού (11). Οι κλάδοι των μεσοπλεύριων νεύρων, είναι αρμόδιοι για τη μεταφορά αισθητικών ινών από το δέρμα του μαστού, αλλά και τη μεταφορά συμπαθητικών ινών προς τα αιμοφόρα αγγεία του μαστού, καθώς και προς τις λείες μυϊκές ίνες του υπερκείμενου δέρματος και της θηλής (9).

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

Κεφάλαιο 2. Καρκίνος του Μαστού

2.1 Ορισμός Καρκίνου

Με τον όρο "νεοπλασία" ή "καρκίνος" χαρακτηρίζεται η ανώμαλη ιστική μάζα, η ανάπτυξη της οποίας είναι υπέρμετρη, ανεξέλεγκτη και ασυντόνιστη σε σχέση με τον παρακείμενο φυσιολογικό ιστό στον οποίο ανήκει και η οποία εμμένει να αναπτύσσεται με τον ίδιο ραγδαίο τρόπο και ταχύ ρυθμό και έπειτα από τη διακοπή του ερεθίσματος που προκάλεσε την αρχική αυτή μεταβολή (16). Αρχικά είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι τα νεοπλάσματα ταξινομούνται σε δύο κατηγορίες, τα καλοήθη και τα κακοήθη. Ο συγκεκριμένος διαχωρισμός γίνεται πάντοτε σύμφωνα με τη βιολογική συμπεριφορά και ειδικά παθολογικά και ανατομικά χαρακτηριστικά, όπως το ρυθμό ανάπτυξη, το βαθμό διαφοροποίησης και αναπλαστικότητας, την ικανότητα μετάστασης, αλλά και την τοπική επέκταση (17). Τα καλοήθη νεοπλάσματα χαρακτηρίζονται από υψηλό βαθμό διαφοροποίησης και αποτελούνται από κύτταρα που μοιάζουν σε πολύ υψηλό ποσοστό, με τα φυσιολογικά κύτταρα του ιστού από τον οποίο προέρχονται (16). Έχουν κατά κανόνα χαμηλό δείκτη πολλαπλασιασμού και παραμένουν εντοπισμένα στην αρχική θέση εμφάνισής τους, ενώ δεν έχουν την δυνατότητα να εισχωρήσουν μέσα στους γειτονικούς ιστούς.

Στον αντίποδα, τα κακοήθη νεοπλάσματα, έχουν την δυνατότητα διήθησης και μετάστασης, δηλαδή μετακίνησης και εγκατάστασης σε άλλη θέση από αυτή που βρίσκεται ο αρχικός όγκος (18). Η μετάσταση είναι εφικτή με μεταφορά τους μέσω των αιμοφόρων αγγείων, των κοιλοτήτων ή των λεμφαγγείων του οργανισμού, που έχουν προηγουμένως διηθήσει τα καρκινικά κύτταρα. Επιπροσθέτως, τα κακοήθη νεοπλάσματα στην πλειονότητα των περιπτώσεων εμφανίζουν χαμηλό βαθμό διαφοροποίησης, μορφολογικές ανωμαλίες του πυρήνα - συμπεριλαμβανομένων μεταβολών στο μέγεθος, το σχήμα και τον πυρηνίσκο - καθώς και από αυξημένο ρυθμό κυτταρικού πολλαπλασιασμού. Καθώς τα συγκεκριμένα νεοπλάσματα αναπτύσσονται, διηθούν και καταστρέφουν τους παρακείμενους ιστούς, επεκτεινόμενα τοπικά και, σε προχωρημένα στάδια, δυνητικά οδηγούν σε απομακρυσμένες μεταστάσεις διαμέσου των αιμοφόρων και λεμφικών αγγείων. Τόσο τα καλοήθη όσο και τα κακοήθη νεοπλάσματα απαρτίζονται από δύο συνιστώσες, την παρεγχυματική και την στρωματική (19). Η παρεγχυματική συνιστώσα, περιλαμβάνει πληθυσμό ετερογενών νεοπλασματικών κυττάρων που προήλθαν από κλωνική ανάπτυξη. Αντιθέτως η στρωματική συνιστώσα αποτελείται από αντιδραστικό συνδετικό ιστό, ένα νεοαγγειακό δίκτυο που υποστηρίζει την ανάπτυξη του όγκου, καθώς και από ανοσοκύτταρα,

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

όπως είναι τα μακροφάγα και τα λεμφοκύτταρα, τα οποία εμπλέκονται στη δυναμική αλληλεπίδραση του όγκου με το μικροπεριβάλλον του.

2.2 Ορισμός καρκίνου του μαστού

Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί μια κακοήθη νεοπλασματική νόσο, η οποία χαρακτηρίζεται από τον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό και τη συσσώρευση μη φυσιολογικών κυττάρων στον μαστό, οδηγώντας με τον τρόπο αυτό στον σχηματισμό όγκων (20). Στην περίπτωση που οι συγκεκριμένοι όγκοι δεν ανιχνευτούν, έχουν τη δυνατότητα να διηθήσουν στους γειτονικούς ιστούς και να μετασταθούν μέσω του λεμφικού ή του αιματικού συστήματος, καθιστώντας έτσι τη νόσο δυνητικά θανατηφόρα. Τα σημεία αφετηρίας των καρκινικών κυττάρων του μαστού αποτελούν τα επιθηλιακά κύτταρα που επενδύουν το εσωτερικό των γαλακτοφόρων πόρων ή των λοβών παραγωγής γάλακτος (21). Στη πρώιμη μορφή του, ο καρκίνος του μαστού μπορεί να εμφανιστεί ως μη διηθητικό καρκίνωμα *in situ*, που περιορίζεται εντός του πόρου ή του λοβού και δεν αποτελεί άμεση απειλή για τη ζωή. Εντούτοις, τα καρκινικά κύτταρα έχουν την δυνατότητα να αποκτήσουν διηθητικές ιδιότητες, εισβάλλοντας στον παρακείμενο ιστό. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται διήθηση και διαμέσου αυτής σχηματίζονται συμπαγείς όγκοι, οι οποίοι μπορεί να γίνουν αντιληπτοί ως εξογκώματα ή περιοχές πάχυνσης στον μαστό.

2.3 Επιδημιολογικά Στοιχεία Καρκίνου του μαστού

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας ο καρκίνος του μαστού αποτελεί έναν από τους συχνότερους τύπους καρκίνου και την κύρια αιτία θανάτου στο γυναικείο φύλο (22). Μάλιστα ο καρκίνος του μαστού σε εκατό πενήντα οκτώ (158) χώρες από τις εκατό ογδόντα πέντε (185) χώρες παγκοσμίως αποτελεί τον συχνότερο καρκίνο στις γυναίκες με ποσοστό δηλαδή ογδόντα πέντε τοις εκατό (85%). Σύμφωνα με την Αμερικανική Εταιρεία Καρκίνου (American Cancer Society), το έτος δύο χιλιάδες είκοσι (2020) καταγράφηκαν περίπου δύο κόμμα τρία (2,3) εκατομμύρια νέες περιπτώσεις καρκίνου του μαστού σε παγκόσμιο επίπεδο, αντιπροσωπεύοντας το έντεκα κόμμα επτά τοις εκατό (11,7%) όλων των νέων περιπτώσεων καρκίνων (23). Με βάση τα πιο πρόσφατα δεδομένα που συγκεντρώθηκαν το έτος δύο χιλιάδες είκοσι δύο (2022) από το Παγκόσμιο Παρατηρητήριο Καρκίνου (Global Cancer Observatory -GCO) του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ /WHO), ο καρκίνος του μαστού κατατάσσεται στη δεύτερη πιο συχνή μορφή καρκίνου παγκοσμίως, με 2.296.840 καινούρια περιστατικά μόνο το έτος δύο χιλιάδες είκοσι δύο (2022) (24). Ο ρυθμός επίπτωσης (ASR - Age Standardized Rate) του συγκεκριμένου τύπου καρκίνου, δηλαδή το μέτρο της συχνότητας εμφάνισης του για το ίδιο έτος υπολογίστηκε

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

ότι είναι 46,8 περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα, που δηλώνει ότι μεταξύ εκατό χιλιάδων (100.000) ατόμων περίπου τα σαράντα επτά (47) εμφανίζουν τη συγκεκριμένη ασθένεια κάθε έτος. Σύμφωνα με τον πίνακα κατανομής ανά ήπειρο από το GCO του ΠΟΥ της επίπτωσης του καρκίνου του μαστού, δηλαδή του μέτρου της πιθανότητας εμφάνισης της νόσου στο συγκεκριμένο έτος (2022) παρατηρήθηκαν τα παρακάτω δεδομένα:

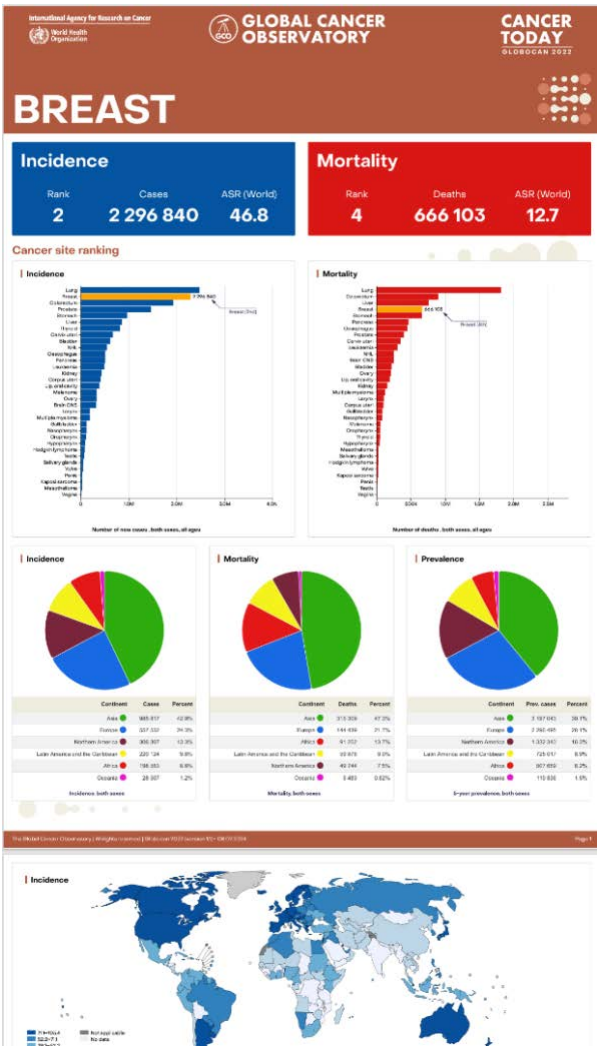
- Ασία: 42,9% των παγκόσμιων περιστατικών (965.817 περιπτώσεις)
- Ευρώπη: 24,3% (557.532 περιπτώσεις)
- Βόρεια Αμερική: 13,4% (306.307 περιπτώσεις)
- Καραϊβική & Λατινική Αμερική: 8,9% (220.124 περιπτώσεις)
- Αφρική: 8,5% (198.553 περιπτώσεις)
- Ωκεανία: 1,2% (28.507 περιπτώσεις)

Στις ανεπτυγμένες χώρες η επίπτωση κατέχει υψηλότερο ποσοστό συγκριτικά με τις αναπτυσσόμενες χώρες και ο λόγος αυτής της διαφοροποίησης είναι πιθανόν διότι στις ανεπτυγμένες χώρες γίνεται καλύτερη καταγραφή δεδομένων αλλά και προσυμπτωματικός έλεγχος, ενώ στον αντίποδα στις αναπτυσσόμενες χώρες υπάρχουν σημαντικά προβλήματα στον τομέα της υγείας και συνεπώς δεν γίνεται επαρκής καταγραφή δεδομένων και έγκαιρων διαγνώσεων (24). Όσον αφορά τη θνησιμότητα του καρκίνου του μαστού σε παγκόσμιο επίπεδο για το έτος 2022 σύμφωνα με τα δεδομένα από τους πίνακες (Εικόνα 2) του GCO του ΠΟΥ, ο καρκίνος μαστού κατατάσσεται ως τέταρτη κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο παγκοσμίως, καταγράφοντας 666.103 θανάτους το 2022 και έχοντας τον ρυθμό θνησιμότητας (ASR - Age Standardized Rate) - δηλαδή το μέτρο του ρυθμού θανάτων παγκοσμίως για το ίδιο έτος - να ανέρχεται στους 12,7 θανάτους ανά 100.000 άτομα (24).

Η γεωγραφική κατανομή της θνησιμότητας του καρκίνου μαστού για κάθε Ήπειρο είναι:

- Ασία: 47,3% των συνολικών θανάτων (315.309 θάνατοι)
- Ευρώπη: 21,7% (144.439 θάνατοι)
- Αφρική: 13,7% (91.262 θάνατοι)
- Καραϊβική & Λατινική Αμερική: 9,0% (59.876 θάνατοι)
- Βόρεια Αμερική: 7,5% (49.744 θάνατοι)
- Ωκεανία: 0,82% (5.483 θάνατοι)

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250



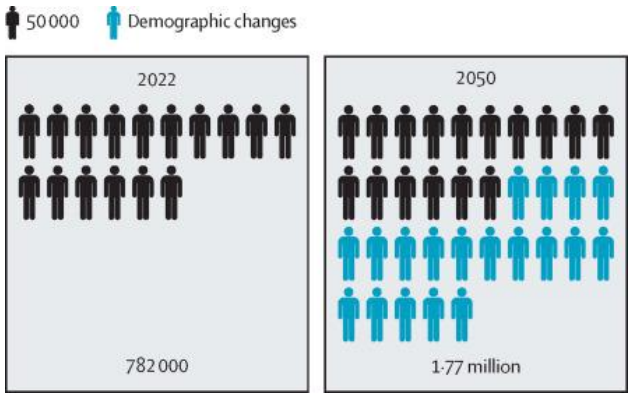
Εικόνα 2. Επίπτωση και θνησιμότητα από καρκίνο μαστού παγκοσμίως. Σύμφωνα με GCO αποτελεί την 2η πιο συχνή μορφή καρκίνου και την 4η αιτία θανάτου από καρκίνο παγκοσμίως για το 2022. Διατίθεται από (24)

Όσον αφορά την Ελλάδα με βάση και πάλι τα δεδομένα του έτους δύο χιλιάδες είκοσι δύο (2022) του GCO του ΠΟΥ, ως γενική εικόνα για την συγκεκριμένη κατηγορία καρκίνου είναι ότι καταγράφηκαν 8.937 καινούριες περιπτώσεις (incidence) οδηγώντας με τον τρόπο αυτό τον καρκίνο του μαστού στην πιο συχνή μορφή καρκίνου στον γυναικείο πληθυσμό και την συχνότερη μορφή καρκίνου και στα δύο φύλα συνολικά, όπως γίνεται κατανοητό και από το διάγραμμα της Εικόνας 2. Το ποσοστό εμφάνισης καρκίνου του μαστού υπολογίστηκε στο δεκατρία κόμμα επτά επί τοις εκατό 13,7 %, ενώ οι θάνατοι (Mortality) ανήλθαν στους 2.431. Επιπροσθέτως, το ποσοστό θνησιμότητας, ο επιδημιολογικός δείκτης που εκφράζει τον αριθμό των θανάτων για το έτος 2022 υπολογίστηκε επτά κόμμα πέντε επί τοις εκατό (7,5%) και η πενταετής επιβίωση (5-

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

Year prevalence) υπολογίστηκε ότι είναι 36.536 περιπτώσεις, παρατήρηση που υποδηλώνει ότι οι ασθενείς με καρκίνο του μαστού στην Ελλάδα έχουν σημαντική επιβίωση, που αυτό το γεγονός επιτυγχάνεται μέσω έγκαιρης και ορθής διάγνωσης αλλά και θεραπείας. Ο αθροιστικός κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του μαστού έως τα εβδομήντα πέντε έτη (75) καθορίστηκε στο δεκατρία κόμμα επτά επί τοις εκατό (13,7%), γεγονός που φανερώνει ότι περίπου μία στις επτά γυναίκες στην Ελλάδα υπάρχει ο κίνδυνος να εμφανίσει καρκίνο μαστού κατά τη διάρκεια της ζωής της.

Είναι αξιοσημείωτο επίσης ότι σχετικά με τις χώρες της Ανατολικής Μεσογείου και σύμφωνα με έρευνες που έχουν διεξαχθεί (Εικόνα 3) παρατηρήθηκε ότι, εάν παραμείνουν τα ποσοστά σταθερά όπως είναι στο παρόν, έως το έτος δύο χιλιάδες πενήντα (2050) θα υπάρξει μέχρι και υπερδιπλασιασμός της συνολικής επιβάρυνσης από τον καρκίνο και οι δημογραφικές επιπτώσεις θα σημειώσουν επιδείνωση λόγω του αυξανόμενου επιπολασμού των παραγόντων κινδύνου που είναι υπεύθυνοι για την εμφάνιση καρκίνου, δηλαδή καταστάσεων, συνηθειών ή χαρακτηριστικών που αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης του, όπως για παράδειγμα η έλλειψη σωματικής άσκησης και η παχυσαρκία (23). Συμπερασματικά, προκειμένου να επιτευχθεί η βελτίωση των αποτελεσμάτων της συγκεκριμένης νόσου κρίνεται απαραίτητο, όπως γίνεται αντιληπτό και από τους πίνακες θνησιμότητας και επίπτωσης του ΠΟΥ, ότι θα είναι ωφέλιμο να πραγματοποιηθούν συγχρονισμένες και συντονισμένες πρωτοβουλίες σε παγκόσμιο επίπεδο για τα επόμενα χρόνια (23). Επίσης, ζωτικής σημασίας αποτελεί και η μελλοντική έρευνα για την ανίχνευση αποτελεσματικών παρεμβάσεων με διαρκή αξιολόγηση για την εκτίμηση του αντίκτυπου αυτών των προσπαθειών, αλλά και για τη μείωση των ανισοτήτων που καταγράφονται έως και σήμερα (29).



Εικόνα 3. Δημογραφική απεικόνιση των επιπτώσεων καρκίνου σε χώρες της ανατολικής Μεσογείου για το έτος 2020 και των αναμενόμενων δεδομένων για το 2050. Διατίθεται από (23)

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

2.4 Αιτιολογία του καρκίνου του μαστού και παράγοντες κινδύνου

2.4.1 Ορισμός και κατηγορίες των παραγόντων κινδύνου για καρκίνο μαστού

Με τον όρο παράγοντας κινδύνου, ορίζεται ως οτιδήποτε επηρεάζει την πιθανότητα του ατόμου να προσβληθεί από μία ασθένεια, που στην συγκεκριμένη περίπτωση είναι ο καρκίνος του μαστού (30). Ο κάθε παράγοντας κινδύνου συμβάλλει στο κάθε άτομο κάθε φορά με διαφορετικό τρόπο. Ο καρκίνος του μαστού είναι μία πολυπαραγοντική νόσος, όπως έχει αποδειχθεί από ποικίλες έρευνες. Τα τελευταία χρόνια από κλινικές και επιδημιολογικές μελέτες, έχουν οριστεί ορισμένοι παράγοντες κινδύνου, που αναφέρεται ότι είναι υπεύθυνοι για την εμφάνιση καρκίνου του μαστού (31). Οι παράγοντες κινδύνου μπορούν να διακριθούν σε δυο κατηγορίες ανάλογα με το αν μπορούν τα άτομα να τους αλλάξουν ή όχι. Την πρώτη κατηγορία την αποτελούν οι αποκαλούμενοι "σταθεροί παράγοντες", που δεν μπορούν να αλλάξουν και περιλαμβάνουν ηλικία, γενετικά χαρακτηριστικά, φύλο, οικογενειακό ιστορικό, ανοσολογικούς δείκτες, ιστορικό με τύπο καρκίνου στο παρελθόν και ορμονικούς παράγοντες όπου μεταξύ άλλων περιλαμβάνεται η εμμηνόπαυση και η εμμηναρχή για τις γυναίκες. Τη δεύτερη κατηγορία αποτελούν οι αποκαλούμενοι "τροποποιήσιμοι παράγοντες" κινδύνου, που μπορούν να μεταβληθούν και στους οποίους ανήκουν η διατροφή, ο τρόπος ζωής, η λήψη ορμονικών θεραπειών, το κάπνισμα, το υπερβάλλον σωματικό βάρος, η κατανάλωση αλκοόλ και η σωματική αδράνεια (32).

Ο καρκίνος του μαστού αναγνωρίζεται ως ένας "ετερογενής" καρκίνος, δηλαδή δεν αποτελεί μία μόνο ασθένεια με τα ίδια χαρακτηριστικά σε όλους τους ασθενείς, εντούτοις διαφέρει από τη μία ασθενή στην άλλη είτε στον όγκο (στο μέγεθος και την ταχύτητα ανάπτυξης), είτε στα γενετικά χαρακτηριστικά των καρκινικών κυττάρων, είτε σπανιότερα και στα δύο (33). Η επιστήμη της μοριακής βιολογίας επέτρεψε την ταξινόμηση της νόσου σε μοριακούς υποτύπους, γεγονός που έχει συμβάλει καθοριστικά στην εξατομικευμένη θεραπευτική προσέγγιση και στην καλύτερη πρόγνωση. Πολυάριθμοι αναπαραγωγικοί παράγοντες έχουν συσχετιστεί θετικά με την ανάπτυξη συγκεκριμένων υποτύπων, καθιστώντας τους έτσι κρίσιμους τόσο για την πρόληψη, όσο και για τη δημόσια υγεία. Ο τρόπος που δημιουργείται ο καρκίνος μαστού σε μία ασθενή, η αιτιολογία αλλά και η πρόγνωση της νόσου διαφέρουν ανάλογα με τον υπότυπο και τον οργανισμό. Με βάση έρευνες που έχουν διεξαχθεί έχει παρατηρηθεί ότι οι συσχετίσεις μεταξύ των αναπαραγωγικών παραγόντων και του κινδύνου καρκίνου του μαστού εξαρτώνται από τον "μοριακό υπότυπο". Επομένως, είναι αναγκαίο να διευκρινιστούν οι έννοιες "γενετικός υπότυπος" και "μοριακός υπότυπος", ώστε να καθιστούν κατανοητές οι πληροφορίες που θα αναφερθούν.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

Ο γενετικός υπότυπος αποτελεί μία έννοια η οποία περιγράφει τον τρόπο συμπεριφοράς του τύπου καρκίνου, την ταχύτητα που εξαπλώνεται και επομένως και τον βαθμό επιθετικότητάς του, αλλά και τον βαθμό ανταπόκρισής του σε θεραπείες (33). Ο μοριακός υπότυπος αποτελεί μία κατηγορία, όπου βασίζεται σε μοριακά και γενετικά χαρακτηριστικά των καρκινικών κυττάρων του μαστού και συγκεκριμένα στην έκφραση συγκεκριμένων υποδοχέων, αλλά και γονιδίων (33). Η έκφραση τριών κυρίως βασικών βιοδεικτών καθορίζεται από τον μοριακό υπότυπο. Οι βασικοί αυτοί βιοδείκτες είναι οι υποδοχείς οιστρογόνου, οι υποδοχείς προγεστερόνης και ο υποδοχέας 2 του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (HER2). Η απουσία ή η παρουσία των υποδοχέων και η αξιολόγηση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, χρησιμοποιούνται για την κατάταξη του καρκίνου σε διαφορετικούς μοριακούς υποτύπους. Όγκοι θετικοί στους υποδοχείς οιστρογόνων αναπτύσσονται υπό την επίδραση οιστρογόνων, δηλαδή αν τα καρκινικά κύτταρα έχουν τον συγκεκριμένο υποδοχέα, τότε πηγή ανάπτυξης τους αποτελούν τα οιστρογόνα και ανταποκρίνονται στην ορμονοθεραπεία. Από την άλλη πλευρά, οι όγκοι που είναι θετικοί στην προγεστερόνη αντανακλούν τη λειτουργία του υποδοχέα οιστρογόνου και παρουσιάζουν τις περισσότερες φορές χαμηλότερη επιθετικότητα. Επιπλέον, η αποκαλούμενη πρωτεΐνη HER2, είναι αρμόδια για τη ρύθμιση της ανάπτυξης των κυττάρων. Όγκοι με υπερέκφραση της HER2 τείνουν να παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα επιθετικότητας και ανταποκρίνονται μόνο σε στοχευμένες θεραπείες.

2.4.2. Αναπαραγωγικοί παράγοντες κινδύνου καρκίνου του μαστού

Η ηλικία της εμμηναρχής, η ηλικία εισόδου στην εμμηνόπαυση και η κατάστασή της, η ηλικία κατά την πρώτη γέννηση, η διάρκεια του θηλασμού, τα έτη από τον τελευταίο τοκετό και η θεραπεία ορμονικής αποκατάστασης απαρτίζουν τους αναπαραγωγικούς παράγοντες που έχουν συσχετιστεί με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου μαστού (34). Οι συγκεκριμένοι παράγοντες μεταβάλουν τα επίπεδα σημαντικών ορμονών όπως οιστρογόνα, είτε με άμεση αλλαγή, είτε αποτελώντας δείκτες για τη διάρκεια της ορμονικής έκθεσης σε όλη τη ζωή των ατόμων.

Έναν σημαντικό αναπαραγωγικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση καρκίνου του μαστού, αποτελεί η ηλικία της εμμηναρχής (34). Πλήθος μελετών έχουν εντοπίσει ότι η πρώιμη εμμηναρχή, η οποία συνδέεται με παρατεταμένη έκθεση του μαζικού ιστού σε ενδογενή οιστρογόνα, αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού και ιδιαίτερα των υποτύπων εκείνων που σχετίζονται με την παρουσία ορμονικών υποδοχέων. Η ανάλυση των Tamimi et al.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

που έλαβε χώρα το 2012 και βασίστηκε σε δεδομένα από τη Μελέτη Υγείας των Νοσηλευτών (Nurses' Health Study), η οποία αποτελεί μία από τις μεγαλύτερες έρευνες σχετικά με τους παράγοντες κινδύνου για σοβαρές χρόνιες ασθένειες στις γυναίκες, έδειξε με βάση τα αποτελέσματά της ότι η καθυστερημένη εμμηναρχή συνδέεται με σημαντικά μειωμένο κίνδυνο για υποδοχείς θετικούς οιστρογόνου, υποδοχείς θετικούς προγεστερόνης και για τους μοριακούς υποτύπους (35). Επιπλέον, σε μία ανασκόπηση των Anderson, Schwab και Martinez που πραγματοποιήθηκε το 2014 καταδεικνύεται η ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της πρώιμης ηλικίας εμμηναρχής και του αυξημένου κινδύνου εμφάνισης του μοριακού υποτύπου Luminal A, λόγω της παρατεταμένης οιστρογονικής επίδρασης στον ιστό του μαστού (36).

Σε πλήρη συμφωνία έρχονται και τα αποτελέσματα της ανασκόπησης των Mao et al που διεξήχθη το 2016 (37). Δεκατέσσερις μελέτες στην ανασκόπηση μεταξύ των οποίων η μελέτη των Sisti et al και η μελέτη των Fortner et al (38) επιβεβαιώνουν τον μειωμένο κίνδυνο για τον μοριακό υπότυπο Luminal A σε γυναίκες που σημείωσαν αυξημένη ηλικία εμμηναρχής. Ακόμη, η μελέτη των Li et al (39) παρουσιάζει αρνητική συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας έναρξης της εμμήνου ρύσεως και του μοριακού υποτύπου τριπλά αρνητικού καρκίνου του μαστού. Ο συγκεκριμένος τύπος είναι ορμονοανεξάρτητος και ιδιαίτερα επιθετικός. Επομένως, η καθυστέρηση της έναρξης της εμμήνου ρύσεως διαδραματίζει προστατευτικό ρόλο, μειώνοντας τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού, ιδιαίτερα στους υπότυπους Luminal A και Luminal B, που είναι ορμονοεξαρτώμενοι (40). Αρνητική συσχέτιση εντοπίζεται και στους HER2-θετικούς όγκους, αν και με μικρότερη συνέπεια. Είναι αξιοσημείωτο να αναφερθεί ότι ακόμη και στον ιδιαίτερα επιθετικό και ορμονοανεξάρτητο τριπλά αρνητικό υπότυπο, οι περισσότερες μελέτες τεκμηριώνουν σχετικά μειωμένο κίνδυνο σε γυναίκες με καθυστερημένη έναρξη εμμήνου ρύσεως.

Η ηλικία όπου κάθε γυναίκα εισέρχεται στην εμμηνόπαυση έχει αποδειχθεί από πλήθος ερευνών ότι αποτελεί καίριο αναπαραγωγικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση και ανάπτυξη καρκίνου του μαστού (40). Ποικίλες μελέτες έρχονται σε συμφωνία υπέρ της άποψης ότι η μεταγενέστερη ηλικία εμμηνόπαυσης αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού, βέβαια με διαφοροποιήσεις ανάλογα με τον μοριακό υπότυπο του όγκου. Εννέα μελέτες που εξέτασαν τους Luminal A υποδοχείς θετικούς για οιστρογόνα (ER+), προγεστερόνη (PR+), αλλά και τους υποδοχείς 2 του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (HER2) -αρνητικούς (HER2-) όγκους, διεξήγαγαν το συμπέρασμα ότι ο αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου συσχετίζεται θετικά με την μεταγενέστερη ηλικία εμμηνόπαυσης (41). Αντίστοιχα για τους

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

Luminal B όγκους προέκυψε το συμπέρασμα ότι αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού σημειώνει θετική συσχέτιση με την μεγαλύτερη ηλικία εισόδου στην εμμηνόπαυση.

Επιπλέον, η ηλικία κατά την οποία μια γυναίκα αποκτά το πρώτο της παιδί και ευρύτερα η μητρότητα αποτελούν αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση καρκίνου του μαστού. Στη μελέτη των Schonfeld et al του 2011, διαπιστώθηκε ότι η μεγαλύτερη ηλικία στην πρώτη κύηση αλλά και η μηδενικότητα συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο για όγκους "Luminal B" και "HER2-θετικούς", ενώ δεν παρουσιάστηκε σημαντική συσχέτιση για τους όγκους "Luminal A". Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι η ηλικία πρώτης γέννας μετά την ηλικία των τριάντα ετών συσχετίστηκε, σύμφωνα με την μελέτη των Yang et al του 2011 (42) , με 77% αυξημένο κίνδυνο για "HER2-θετικούς όγκους". Πρέπει να αναφερθεί και η σημείωση της μελέτης ότι οι γυναίκες με καθόλου ή πρώτη γέννα σε μεταγενέστερη ηλικία παρουσίαζαν μεγαλύτερο ποσοστό πιθανότητας ανάπτυξης μη ορμονοεξαρτώμενων όγκων (43). Επομένως, φαίνεται ότι η ηλικία της πρώτης κύησης και η μητρότητα απαρτίζουν καθοριστικούς παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού. Ο θηλασμός έχει αποδειχθεί επίσης ότι αποτελεί προστατευτικό παράγοντα κινδύνου για τον καρκίνο του μαστού, με ιδιαίτερο ενδιαφέρον, όχι μόνο για τη συνολική εμφάνιση της νόσου αλλά και σε σχέση με τους μοριακούς υποτύπους του καρκίνου του μαστού (44). Σύμφωνα με την μελέτη των Sisti et al, ο παρατεταμένος θηλασμός συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου μαστού και ιδιαίτερα για τον υποτύπο τριπλά αρνητικού καρκίνου του μαστού *basal-like* έως και 35% (40).

Αντικείμενο εκτεταμένης μελέτης που έχει απασχολήσει σε μεγάλο βαθμό τους επιστήμονες είναι και η χρήση θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης, με τα αποτελέσματα μελετών να αποδεικνύουν διαφοροποίηση ανάλογα με τον μοριακό υπότυπο της νόσου. Σύμφωνα με τη μελέτη του Cui et al (45), έγινε κατανοητό ότι η χρήση ορμονικών σκευασμάτων σχετίζεται κατά βάση με αυξημένο βάρος σώματος και κίνδυνο εμφάνισης καρκίνων του μαστού που είναι θετικοί στους υποδοχείς οιστρογόνου και προγεστερόνης, ιδιαίτερα όταν συνδυάζεται με αυξημένο σωματικό βάρος και απουσία ωοθηκών. Με βάση μία ακόμη έρευνα των Salagame et al του 2018, η χρήση ορμονικής θεραπείας για μεγάλα χρονικά διαστήματα συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ορμονοεξαρτώμενων όγκων, ενώ η σχέση με τους ορμονοαρνητικούς υποτύπους ήταν είτε ασθενέστερη, είτε μη σημαντική (46).

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

2.4.3 Η ηλικία ως παράγοντας κινδύνου για καρκίνο του μαστού

Η ηλικία αποτελεί έναν από τους πιο καίριους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση καρκίνου του μαστού (46). Με την πάροδο των ετών η επίπτωση της νόσου αυξάνεται σημαντικά και ιδιαίτερα μετά την εμμηνόπαυση, λόγω συσσώρευσης ορμονικών μεταβολών, γενετικών μεταλλάξεων και αποδυνάμωσης των κυτταρικών μηχανισμών επιδιόρθωσης. Σε μία πολύ σημαντική μελέτη οι ερευνητές Siegelmann-Danieli et al το έτος 2006 ανέδειξαν ότι οι ηλικιωμένες γυναίκες σημειώνουν συχνά διαφορετικά κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά σε σύγκριση με τις νεότερες σε ηλικία γυναίκες και η ηλικία επηρεάζει τόσο τη βιολογική συμπεριφορά του όγκου, αλλά και τη θεραπευτική προσέγγιση (47). Αν και παρατηρούνται συχνότερα ορμονοεξαρτώμενοι και λιγότερο επιθετικοί όγκοι, οι συνοδές παθήσεις και η πιθανή υποθεραπεία λόγω ηλικίας οδηγούν σε λιγότερο ευνοϊκή πρόγνωση για τις ασθενείς. Η Lodi et al το 2017 κατέγραψε μια σημαντική ιδιαιτερότητα στους ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας η οποία είναι η παρουσία υψηλότερου ποσοστού μεταστατικής νόσου κατά τη διάγνωση συγκριτικά με γυναίκες μικρότερης ηλικίας (48). Βιολογικοί παράγοντες, μεταξύ των οποίων είναι και η αυξημένη ευαισθησία των επιθηλιακών κυττάρων του μαστού στα οιστρογόνα, οι τροποποιήσεις στο μικροπεριβάλλον του όγκου, τα αυξημένα οιστρογόνα, έχει παρατηρηθεί ότι συμβάλλουν στην καθυστερημένη εκδήλωση της νόσου. Επομένως , η ηλικία επηρεάζει με ποικίλους τρόπους τόσο την πιθανότητα εμφάνισης της νόσου αλλά και την βιοπαθολογία του καρκίνου, τις θεραπευτικές επιλογές, αλλά και την έκβαση και όπως φαίνεται από έρευνες οι μεγαλύτερες σε ηλικία γυναίκες είναι περισσότερο ευάλωτες στην εμφάνιση καρκίνου του μαστού λόγω της αυξημένης ευαισθησίας των επιθηλιακών τους κυττάρων στα οιστρογόνα, τα αυξημένα ποσοστά οιστρογόνων και τις τροποποιήσεις στο κυτταρικό μικροπεριβάλλον (49).

2.4.4 Το φύλο ως παράγοντας κινδύνου του καρκίνου του μαστού

Το φύλο αποτελεί σε παγκόσμια κλίμακα έναν καίριο και αναγνωρισμένο παράγοντα κινδύνου για τον καρκίνο του μαστού. Ως βιολογικός παράγοντας το φύλο διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στην επιδημιολογία, αλλά και την πρόγνωση της νόσου (49). Όσον αφορά το γυναικείο φύλο, αναγνωρίζεται σε διεθνές επίπεδο ως ο ισχυρότερος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού. Με βάση τα στοιχεία του ΠΟΥ το 2024 (51), το 99% των περιπτώσεων καρκίνου του μαστού διαγιγνώσκεται σε γυναίκες και μόλις το 0,5% έως 1% αφορά άνδρες. Η αυξημένη συχνότητα που σημειώνεται στο γυναικείο φύλο, έχει κυρίως σχέση με την ορμονική

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

επιρροή οιστρογόνων και προγεστερόνης και με παράγοντες όπως ο εμμηνορροϊκός κύκλος, η εμμηνόπαυση, η εγκυμοσύνη αλλά και ο τοκετός, διότι επηρεάζουν την ανάπτυξη των μαστικών κυττάρων. Παγκόσμιες τάσεις επισφραγίζουν την επικράτηση της νόσου στο γυναικείο φύλο, με τα ποσοστά να παραμένουν σταθερά υψηλά σε όλες τις ηπείρους (50). Είναι επίσης σημαντικό να αναφερθεί ότι οι γυναίκες σημειώνουν μεγαλύτερη επίγνωση των συμπτωμάτων και πρόσβαση σε προληπτικό έλεγχο, επομένως και σε έγκαιρη διάγνωση και βελτιωμένη πρόγνωση.

Ο καρκίνος του μαστού στους άνδρες είναι σχετικά σπάνιος, αλλά παραμένει υπαρκτός και υποεκτιμημένος. Σύμφωνα με την Αμερικανική Αντικαρκινική Εταιρεία (American Cancer Society, 2025) περίπου 2.800 νέες περιπτώσεις διηθητικού καρκίνου του μαστού θα διαγνωστούν στις Ηνωμένες Πολιτείες αυτό τον χρόνο, με 510 θανάτους να αποδίδονται σε αυτόν τον τύπο καρκίνου (50). Για έναν άνδρα ο μέσος κίνδυνος εμφάνισης της νόσου ανέρχεται περίπου σε μία (1) στις επτακόσιες είκοσι έξι (726) περιπτώσεις, ωστόσο αυτός μπορεί να αυξηθεί αρκετά παρουσία παραγόντων όπως γενετική προδιάθεση (π.χ. μεταλλάξεις BRCA2), κίρρωση ήπατος, παχυσαρκία ή έκθεση σε οιστρογόνα. Η καθυστέρηση στην αναγνώριση των συμπτωμάτων και η απουσία ορθού προσυμπτωματικού ελέγχου στους άνδρες επιφέρει συχνά το αποτέλεσμα να ανιχνεύεται ο καρκίνος του μαστού σε πιο προχωρημένα στάδια νόσου κατά τη διάγνωση. Ενώ το γυναικείο φύλο αποτελεί τον βασικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση καρκίνου του μαστού, το ανδρικό φύλο ενέχει και αυτό βαρύτητα. Η αναγνώριση της νόσου και στους άνδρες είναι σημαντική για τη βελτίωση της πρόγνωσης, αλλά και τη μείωση της θνησιμότητας. Η αύξηση της ευαισθητοποίησης, η ενίσχυση της έρευνας και η ένταξη των ανδρών σε προγράμματα πληροφόρησης και άμεσης διάγνωσης είναι σημαντικά και απαραίτητα βήματα για την ισότιμη αντιμετώπιση της νόσου και στο γυναικείο αλλά και στο αρσενικό φύλο (52).

2.4.5 Το αλκοόλ ως παράγοντας κινδύνου του καρκίνου του μαστού

Είναι ευρέως γνωστό ότι η κατανάλωση αλκοόλ αποτελεί έναν από τους επιτακτικούς παράγοντες κινδύνου για τον καρκίνο του μαστού, τόσο πριν όσο και μετά τη διάγνωση της νόσου. Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι δεν υπάρχει ασφαλής ποσότητα κατανάλωσης αλκοόλ . Σύμφωνα με το Παγκόσμιο Ταμείο Έρευνας για τον Καρκίνο, ακόμη και μικρές ποσότητες αλκοόλ, όπως ένα ή δύο ποτήρια αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού κατά περίπου 7-10% (53). Η σχέση μεταξύ της ποσότητας αλκοόλ που μπορεί ένα άτομο να καταναλώσει και του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού είναι ανάλογη, δηλαδή όσο αυξάνεται η ποσότητα

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

κατανάλωσης αλκοόλ τόσο αυξάνεται και ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Η Αμερικανική Εταιρεία Κλινικής Ογκολογίας επισημαίνει ότι ακόμη και η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ δεν είναι ασφαλής για γυναίκες με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού (54).

Η επίδραση του αλκοόλ στον καρκίνο του μαστού έχει τεκμηριωθεί και σε βιολογικό επίπεδο. Σύμφωνα με τη μελέτη Mendelian Randomisation, που πραγματοποιήθηκε το 2022, η κατανάλωση αλκοόλ επηρεάζει καθοριστικά την μεθυλίωση του γενετικού υλικού, μια διαδικασία επιγενετικής ρύθμισης, η οποία συνδέεται με την ενεργοποίηση ή καταστολή των ογκογονιδίων και των ογκοκατασταλτικών γονιδίων, που είναι τα βασικά γονίδια με καίριους ρόλους στην ανάπτυξη καρκινωμάτων (54). Οι συγκεκριμένες τροποποιήσεις είναι πιθανό να επηρεάζουν την έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με την ανάπτυξη των κυττάρων αλλά και την κυτταρική απόπτωση, συμβάλλοντας με τον τρόπο αυτό στην έναρξη και εξέλιξη της καρκινογένεσης. Επιπροσθέτως, το αλκοόλ έχει οιστρογονική δράση, αυξάνοντας τα επίπεδα ενδογενών οιστρογόνων στο αίμα. Η συγκεκριμένη δράση είναι κρίσιμη, διότι οι ορμονοεξαρτώμενοι τύποι καρκίνου του μαστού είναι ιδιαιτέρως ευαίσθητοι στις επιδράσεις των οιστρογόνων. Μία πολύ σημαντική μελέτη των Terry et al του 2024 απέδειξε ότι η διακοπή κατανάλωσης αλκοόλ συσχετίζεται με σημαντική μείωση του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του μαστού ιδιαίτερα για ορμονοεξαρτώμενους υποτύπους (55).

2.4.6 Το κάπνισμα ως παράγοντας κινδύνου του καρκίνου του μαστού

Το κάπνισμα αποτελεί έναν από τους κρίσιμους και τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου για ποικίλες μορφές καρκίνου. Πρόσφατες μετα-αναλύσεις και συστηματικές ανασκοπήσεις αποδεικνύουν ότι το κάπνισμα συσχετίζεται θετικά με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού και σε ακόμη μεγαλύτερο βαθμό όταν τα άτομα ξεκινούν σε νεαρή ηλικία ή πριν την πρώτη κύηση. Ειδικότερα σύμφωνα με την μετα-ανάλυση των Scala et al (56), εξετάστηκε η δοσοεξαρτώμενη σχέση μεταξύ καπνίσματος και κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του μαστού και διεξήχθη το συμπέρασμα ότι υπάρχει ξεκάθαρη θετική συσχέτιση, με τον κίνδυνο να αυξάνεται με ανάλογη σχέση με τον αριθμό των τσιγάρων που τα άτομα καταναλώνουν ημερησίως, αλλά και τη διάρκεια του καπνίσματος. Παρατηρήθηκε ότι γυναίκες που καπνίζουν πριν την πρώτη εγκυμοσύνη τους βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο, που μπορεί να σχετίζεται με την αυξημένη ευαισθησία του ιστού σε καρκινογόνες ουσίες, καθώς δεν έχει ολοκληρωθεί η ωρίμανσή του.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

Σε συμφωνία έρχονται και τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης των He et al του 2023, που έγινε συλλογή δεδομένων από μελέτες παρατήρησης (57). Τα αποτελέσματα επιβεβαίωσαν τη θετική συσχέτιση μεταξύ καπνίσματος και εμφάνισης καρκίνου του μαστού, επισημαίνοντας ότι τόσο οι ενεργοί καπνιστές, όσο και οι πρώην καπνιστές παρουσιάζουν αυξημένα ποσοστά εμφάνισης του συγκεκριμένου τύπου καρκίνου συγκριτικά με μη καπνιστές. Επιπλέον, η μελέτη των Alkhaifi et al το 2021, που εξετάζει πώς επηρεάζει το κάπνισμα τον βαθμό υποτροπής του καρκίνου του μαστού, οδηγήθηκε στο συμπέρασμα ότι οι γυναίκες που συνεχίζουν να είναι καπνίστριες και μετά τη διάγνωση έχουν αυξημένες πιθανότητες για υποτροπή και αντίστοιχα μειωμένες πιθανότητες για επιβίωση (58). Συμπερασματικά, το κάπνισμα αναγνωρίζεται πλέον ως βασικός παράγοντας κινδύνου τόσο για την εμφάνιση, όσο και για την εξέλιξη και πορεία του καρκίνου του μαστού.

2.4.7 Η γενετική ως παράγοντας κινδύνου του καρκίνου του μαστού

Ο ρόλος της γενετικής προδιάθεσης στον καρκίνο του μαστού είναι πολύ σημαντικός και καθοριστικός, καθώς με τις μεταλλάξεις στα γονίδια “Breast Cancer Type 1-BRCA1” (Καρκίνος του μαστού τύπου 1) και “Breast Cancer Type 2-BRCA2” (Καρκίνος του μαστού τύπου 2) να αποτελούν τους καθοριστικότερους κληρονομικούς παράγοντες κινδύνου. Σύμφωνα με την πρόσφατη ανασκόπηση των Casaubon, Kashyap και Regan του έτους 2023, οι μεταλλάξεις στα γονίδια είναι υπεύθυνες για περίπου το ποσοστό του 5% εως 10% όλων των περιπτώσεων καρκίνου του μαστού και για το ποσοστό του 10% εώς 15% των κληρονομούμενων μορφών της νόσου (59). Τα γονίδια BRCA1 και BRCA2 είναι γονίδια καταστολής όγκων και έχουν ως φυσιολογικό ρόλο την επιδιόρθωση βλαβών που γίνονται στο γενετικό υλικό μέσω του μηχανισμού ομόλογου ανασυνδυασμού. Όταν όμως υπάρχουν παθογόνες μεταλλάξεις, το κύτταρο χάνει σχεδόν ολοκληρωτικά τη δυνατότητά του να επιδιορθώσει το γενετικό του υλικό και έτσι οδηγείται σε γενετική αστάθεια και προδιάθεση για κακοήθη μετατροπή των μαστικών κυττάρων. Η παρουσία μετάλλαξης σε ένα από τα συγκεκριμένα δύο γονίδια αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Οι γυναίκες που φέρουν μετάλλαξη στο BRCA1 γονίδιο έχουν 55% έως 72% κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού μέχρι την ηλικία των 70 ετών, ενώ όσον αφορά τις γυναίκες φορείς του συγκεκριμένου μεταλλαγμένου γονιδίου ο κίνδυνος εμφάνισης της νόσου υπολογίζεται στο ποσοστό μεταξύ 45% και 69%. Ακόμη, οι αναφερόμενες μεταλλάξεις συσχετίζονται και με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου των ωοθηκών και ιδιαίτερα στις γυναίκες που

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

φέρουν την μετάλλαξη στο γονίδιο BRCA1. Κρίνεται επίσης αναγκαίο να αναφερθεί ότι η μετάλλαξη στο γονίδιο BRCA1 εμφανίζει τις περισσότερες φορές τριπλά αρνητικό φαινότυπο, δηλαδή απουσία έκφρασης των υποδοχέων προγεστερόνης, οιστρογόνου και HER2 (60). Ο συγκεκριμένος υπότυπος είναι πιο επιθετικός και έχει τις λιγότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις. Από την άλλη πλευρά, οι περιπτώσεις καρκίνου οι οποίοι σχετίζονται με μεταλλάξεις στο γονίδιο BRCA2 τις περισσότερες φορές εκφράζουν ορμονικούς υποδοχείς και ανταποκρίνονται με καλύτερο τρόπο στην ορμονοθεραπεία που πραγματοποιείται.

Το γονίδιο CYP24A1 (του κυτοχρώματος P450, οικογένεια 24, υποοικογένεια A, μέλος 1) που κωδικοποιεί ένζυμο 25-υδροξυβιταμίνη D-24-υδροξυλάση, το οποίο έχει ως ρόλο τη ρύθμιση της διάσπασης της βιταμίνης D και συγκεκριμένα της ενεργούς μορφής της δηλαδή της καλσιτριόλης (1,25-διυδροξυβιταμίνη D_3). Μία μετάλλαξη στο γονίδιο CYP24A1 μπορεί να επιφέρει αρνητικά αποτελέσματα στις σημαντικές προστατευτικές δράσεις της βιταμίνης D. Μία σημαντική μετα-ανάλυση των Zhang & Jin που πραγματοποιήθηκε το έτος 2020 και μελέτησε 13 case – control έρευνες αξιολογώντας τη συσχέτιση των μονο-νουκλεοτιδικών πολυμορφισμών (SNPs) του γονιδίου CYP24A1 - δηλαδή της μεμονωμένης αλλαγής βάσης ενός μόνο νουκλεοτιδίου μεταξύ δύο αλληλουχιών DNA - με την προδιάθεση για ποικίλους τύπους καρκίνου μεταξύ των οποίων ήταν και ο καρκίνος του μαστού (61). Από τη μετα-ανάλυση βρέθηκε ότι ο μονονουκλεοτιδικός πολυμορφισμός rs6068816 παρουσίασε θετική συσχέτιση με μειωμένο κίνδυνο για καρκίνο του μαστού και των πνευμόνων, υποδεικνύοντας με τον τρόπο αυτό πιθανή προστατευτική δράση σε συγκεκριμένα γενετικά προφίλ, όπως αντίστοιχα και ο μονονουκλεοτιδικός πολυμορφισμός rs2585428 για τον καρκίνο του μαστού και τον καρκίνο του προστάτη. Οι πολυμορφισμοί του γονιδίου CYP24A1 μπορούν να επηρεάσουν καθοριστικά τη μεταβολική δραστηριότητα της βιταμίνης D, και να οδηγήσουν σε μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα της δραστικής της μορφής.

Ιδιαίτερη προσοχή έχει λάβει και ο πολυμορφισμός rs4784227 στο γονίδιο CASC16 το οποίο είναι γνωστό και ως TOX3. Αποτελεί ένα μακρύ γονίδιο ριβονουκλεοτιδικού γενετικού υλικού (RNA) το οποίο κωδικοποιεί πρωτεΐνες (lncRNA) και εμπλέκεται στην ευαισθησία στην καρκίνο του μαστού. Το συγκεκριμένο γονίδιο εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 16q12 και είναι ευρέως γνωστό και ως “LOC643714”. Μελέτες έχουν εντοπίσει ότι υπάρχει υψηλότερη έκφραση αυτού του γονιδίου σε καρκινικά κύτταρα του μαστού συγκριτικά με τα φυσιολογικά κύτταρα. Από μία σημαντική μετα-ανάλυση που πραγματοποιήθηκε το έτος 2021 από τους Liang et al (62),

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

η οποία σύλλεξε δεδομένα από επτά case–control μελέτες απαρτιζόμενες από 4.055 ασθενείς και 4.229 υγιή άτομα, ανεδείχθη μία σημαντική συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού αυτού και του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου μαστού. Η ανάλυση σε πληθυσμιακές υποομάδες ανέδειξε ότι η θετική συσχέτιση είναι ισχυρότερη σε πληθυσμούς της Ασίας και της Βόρειας Αμερικής, ενώ δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση στους πληθυσμούς της Αυστραλίας. Μία μετα-ανάλυση των Yi Shi et al, που έλαβε χώρα το έτος 2023 και συγκέντρωσε δεδομένα από 6 case–control μελέτες με συνολικό δείγμα 10.164 ατόμων, εξέτασε την επίδραση πολυμορφισμών στο συγκεκριμένο γονίδιο και τον κίνδυνο για καρκίνου του μαστού (63). Σ ε μία υπο-ανάλυση του rs3749474 εντοπίστηκε ένας γενετικός συσχετισμός. Οι φορείς του αλληλομόρφου C, δηλαδή τα άτομα που ήταν είτε ετεροζυγώτες T/C , είτε ομόζυγοι C/C καταγράφηκε ότι παρουσίασαν μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου μαστού συγκριτικά με τα άτομα που έφεραν το αλληλόμορφο T/T (OR = 0.93, P = 0.003). Η εξασθενημένη λειτουργία του γονιδίου αυτού συσχετίζεται με ανεξέλεγκτη κυτταρική διαίρεση και μη επαρκή απόκριση σε μεταλλαξιογόνες επιδράσεις.

Ένα γονίδιο το οποίο έχει διερευνηθεί σε βάθος είναι το γονίδιο κωδικοποίησης μιας πρωτεΐνης που ονομάζεται ATM (Ataxia-Telangiectasia Mutated), η οποία είναι μία πρωτεϊνική κινάση που έχει ως βασικό ρόλο τη ρύθμιση της κυτταρικής απάντησης διαμέσου της ενεργοποίησης του ελέγχου του κυτταρικού κύκλου και της κυτταρικής απόπτωσης (64). Η μετα-ανάλυση που παρουσίασε σταθερή αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου μαστού μεταξύ των ατόμων που είναι φορείς των συγκεκριμένων πολυμορφισμών, δηλαδή είναι ετεροζυγωτές για τις συγκεκριμένες μεταλλάξεις σε αυτό το γονίδιο. Μία πολύ σοβαρή μετάλλαξη είναι η αποκαλούμενη “V2424G” που καταγράφεται στην περιοχή FAT της ATM, κρίσιμο για τη ρύθμιση των αλληλεπιδράσεων με τους παράγοντες επιδιόρθωσης του γενετικού υλικού. Τα άτομα που είναι φορείς του πολυμορφισμού αυτού υπάρχει η πιθανότητα να παρουσιάσουν σοβαρή ανεπάρκεια στην επιδιόρθωση των διπλών ρήξεων, σημείο που αποτελεί το εφαλτήριο για την έναρξη της καρκινογένεσης. Εν κατακλείδι, έχει αποδειχθεί από αναρίθμητες έρευνες και μελέτες ότι η γενετική προδιάθεση αποτελεί έναν από καθοριστικότερους και πολυπλοκότερους παράγοντες κινδύνου στην αιτιολογία του καρκίνου του μαστού. Η συνεχής διερεύνηση των συγκεκριμένων γενετικών δεικτών στους πληθυσμούς και σε επιμέρους υποομάδες ενισχύει την αξία τους στη διαστρωμάτωση του κινδύνου, αλλά και στην καθιέρωση εξατομικευμένων στρατηγικών πρόληψης και παρέμβασης (93).

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

2.4.8 Το σωματικό βάρος ως παράγοντας κινδύνου του καρκίνου του μαστού

Το σωματικό βάρος είναι ένας από τους πιο καίριους τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη και την πρόγνωση του καρκίνου του μαστού. Με βάση τη βιβλιογραφία τόσο η νόσος της παχυσαρκίας όσο και η αύξηση του σωματικού βάρους κατά την μετέπειτα ενήλικη ζωή έχει φανεί ότι συσχετίζονται θετικά με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου και δυσμενέστερη εξέλιξη της νόσου. Δύο πρόσφατες και αξιοσημείωτες μελέτες που πραγματοποιήθηκαν το έτος 2024 των ερευνητών Wen et al και Shi et al παρουσίασαν μέσω μετα-αναλύσεων πολλών προοπτικών μελετών ότι η αύξηση του ΔΜΣ - ο οποίος είναι ένα χρήσιμο εργαλείο για την αξιολόγηση του βάρους του ατόμου και υπολογίζεται ως το πηλίκο του βάρους του ανθρώπου δια το ύψος του υψωμένο εις το τετράγωνο - παρουσιάζει θετική συσχέτιση με την εμφάνιση και την επιδείνωση της πρόγνωσης σε μεγάλο αριθμό τύπων καρκίνου, μεταξύ των οποίων είναι και ο καρκίνος του μαστού (65, 66). Επιπροσθέτως, η αύξηση του σωματικού βάρους μετά την ενηλικίωση, δηλαδή την ηλικία των δεκαοκτώ ετών έχει φανεί ότι ενισχύει θετικά την πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε συγκεκριμένες κατηγορίες. Σε μία σημαντική ανάλυση του Han et al που πραγματοποιήθηκε το ίδιο έτος, οι ερευνητές οδηγήθηκαν στο συμπέρασμα ότι σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ακόμα και σε περιπτώσεις που οι τιμές του Δείκτη Μάζας Σώματος παραμένουν εντός φυσιολογικών ορίων απέδειξε ότι η αύξηση του σωματικού βάρους στην ενήλικη ζωή συνδέεται με αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού (67).

Σε μία έρευνα των Wang et al το 2024 αναδείχθηκε ότι οι γυναίκες που είχαν υψηλό ποσοστό σωματικού λίπους, αλλά φυσιολογικό δείκτη μάζας σώματος παρουσίαζαν και εκείνες αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού, τονίζοντας με τον τρόπο αυτό τη σημαντική παρατήρηση ότι καίριο ρόλο κατέχουν και τα ποσοστά λιπώδους και μυικού ιστού σε έναν οργανισμό και όχι μόνο ο δείκτης μάζας του σώματός του (68). Η μεταβολική δυσλειτουργία και οι βιοδείκτες φλεγμονής τα οποία συνοδεύουν την αυξημένη λιπώδη μάζα φαίνεται να συμβάλλουν θετικά στην καρκινογένεση. Συνοψίζοντας, φαίνεται αλληλένδετη και σημαντική σχέση μεταξύ του σωματικού βάρους του ατόμου και του κινδύνου εμφάνισης και υποτροπής του καρκίνου του μαστού. Η αύξηση βάρους μετά την ενηλικίωση, η νόσος της παχυσαρκίας και η μεταβολή της σύστασης του σώματος παρουσιάζουν αρνητική συσχέτιση με την πρόγνωση, την ποιότητα ζωής των ασθενών και την επιβίωσή τους.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

2.4.9 Η διατροφή ως παράγοντας κινδύνου του καρκίνου του μαστού

Η διατροφή με βάση τα αποτελέσματα ποικίλων μελετών έχει αποδειχθεί ότι αποτελεί έναν από τους σπουδαιότερους τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου όσον αφορά τον καρκίνο του μαστού. Ένα πολύ σημαντικό αποτέλεσμα που υπολόγισε το Διεθνές Ταμείο Έρευνας για τον Καρκίνο (WCRF) - Αμερικανικό Ινστιτούτο Έρευνας για τον Καρκίνο (AICR) περιλαμβάνοντας δεκατρείς από τους πιο κοινούς τύπους κακοηθειών, είναι ότι το είκοσι εννέα επί τοις εκατό (29%) των περιπτώσεων θα είχε τη δυνατότητα να είχε αποφευχθεί με την υιοθέτηση ενός υγιεινού τρόπου ζωής και πιο συγκεκριμένα με την αποφυγή καπνίσματος, την εκτέλεση σωματικής δραστηριότητας σε καθημερινή βάση, αλλά και τη διατήρηση ενός υγιούς βάρους και μίας ισορροπημένης και υγιεινής διατροφής (69). Η διατροφή αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο στην πρόκληση κακοηθειών ή στην πρόληψη από αυτές, καθώς τα τρόφιμα απαρτίζονται τόσο από ενώσεις με προστατευτική δράση, όσο και από άλλες που δύνανται να προκαλέσουν βλάβη και να έχουν ογκογόνο δράση (70).

Με την πάροδο των χρόνων πλήθος μελετών που έχουν πραγματοποιηθεί έχουν εντοπίσει και καταγράψει ισχυρές συσχετίσεις μεταξύ της ομάδας του κόκκινου κρέατος και της ομάδας των υπερεπεξεργασμένων κρεάτων με τον καρκίνο του μαστού και ευρύτερα όλους τους τύπους καρκίνου (71). Επιπλέον η Διεθνής Υπηρεσία Έρευνας για τον Καρκίνο (IARC), υπό τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, το έτος 2015 κατέταξε το επεξεργασμένο κρέας ως καρκινογόνο για τον άνθρωπο (Ομάδα 1) και το κόκκινο κρέας το τοποθέτησε στην κατηγορία πιθανώς καρκινογόνο (Ομάδα 2Α), βάσει ισχυρών ενδείξεων για τη σύνδεσή τους με καρκίνο του παχέος εντέρου και πολλών στοιχείων που υπήρχαν και για άλλους τύπους καρκίνου, συμπεριλαμβανομένου και του καρκίνου του μαστού (72). Με βάση τον ΠΟΥ, η κατανάλωση 50 γραμμαρίων υπερεπεξεργασμένου κρέατος, την ημέρα προκαλούν δέκα οκτώ επί τοις εκατό (18%) αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου, ενώ συστήνεται και η μείωση της κατανάλωσης κόκκινου κρέατος (73). Επιπλέον, το Αμερικανικό Ινστιτούτο Έρευνας για τον καρκίνο εξέδωσε με τη σειρά του σημαντικές κατευθυντήριες γραμμές όσον αφορά την κατανάλωση κόκκινου και επεξεργασμένου κρέατος σε όρια -το κόκκινο κρέας να μην ξεπερνά τα πεντακόσια (500) γραμμάρια- με στόχο τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης διαφόρων τύπων καρκίνου, μεταξύ των οποίων συμπεριλαμβάνεται και ο καρκίνος του μαστού (74). Σε πλήρη αντιστοιχία έρχονται και οι κατευθυντήριες γραμμές της Αμερικανικής Αντικαρκινικής Εταιρείας (American Cancer Society).

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

Στη μελέτη των Karimi et al, που δημοσιεύτηκε το έτος 2013, γυναίκες που είχαν υιοθετήσει μία υγιεινή και ισορροπημένη διατροφή που απαρτιζόταν από συστηματική κατανάλωση ψαριών, φρούτων και λαχανικών, παρουσίασαν μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού (75). Με βάση τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης γίνεται φανερή η πιθανή προστατευτική δράση της κατανάλωσης ψαριών έναντι του καρκίνου του μαστού. Ακόμη, μία συστηματική ανασκόπηση των ερευνητών Dandamudi et al (2018) αλλά και της μελέτης των Marino et al , του έτους 2024, παρουσιάζουν ότι τα διατροφικά σχήματα που περιείχαν και ψάρια παρουσίαζαν αρνητική συσχέτιση με την πρόκληση καρκίνου του μαστού, κάνοντας έτσι φανερή την πιθανή προστατευτική δράση των , πιθανώς λόγω των αντιφλεγμονωδών και αντικαρκινικών ιδιοτήτων των ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (EPA, DHA) (76). Βέβαια, άλλες μελέτες, όπως αυτή του Βρετανικού ιατρικού περιοδικού British Medical Journal και η μετα-ανάλυση των ερευνητών Wu et al. (MDPI 2016) , αλλά και μια ακόμη μετα-ανάλυση 27 μελετών παρατήρησης των ερευνητών Zhihui et al παρουσιάζουν ουδέτερη συσχέτιση, ειδικά στις περιπτώσεις που τα ψάρια καταναλώνονται σε μέτριες ποσότητες και όχι ως υποκατάστατο άλλων μορφών ζωικής πρωτεΐνης (77). Επομένως η κατανάλωση ψαριών με βάση τα αποτελέσματα αναρίθμητων μελετών είτε παρουσιάζει μηδενική συσχέτιση είτε αρνητική συσχέτιση για την πρόκληση καρκίνου του μαστού (78).

Στο επίκεντρο της επιστημονικής έρευνας για το αν αποτελεί παράγοντα κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού έχουν τοποθετηθεί και τα γαλακτοκομικά προιόντα τις τελευταίες κυρίως δεκαετίες (79). Με βάση μία σημαντική διεθνή μελέτη που έλαβε χώρα το έτος 2021 των ερευνητών He et al, η οποία απαρτιζόταν από τριάντα έξι μελέτες κοορτής (cohort studies) που περιελάμβαναν δείγμα περισσότερο από ένα εκατομμύριο γυναίκες σημείο που προσδίδει αξιοπιστία και εγκυρότητα στα αποτελέσματα της έρευνας, καθώς το δείγμα είναι αρκετά μεγάλο και επομένως αντιπροσωπευτικό, διαπιστώθηκε ότι η συνολική κατανάλωση γαλακτοκομικών παρουσίασε ελαφριά συσχέτιση με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Ειδικότερα, η κατανάλωση όλων των ειδών γαλακτοκομικών συνδέθηκε με σχετικό κίνδυνο (HR) 0,95 (95% CI 0,91–0,99), σημείο που υποδηλώνει προστατευτική δράση έναντι της εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Τα γαλακτοκομικά που έχουν υποστεί ζύμωση, όπως είναι το γιαούρτι και το κεφίρ παρατηρήθηκε ότι παρέχουν ελαφρώς πιο αυξημένη προστατευτική δράση με αναλογία κινδύνου (Hazard Ratio – HR) 0,96 (95% CI 0,93–0,99). Η αναλογία κινδύνου αποτελεί ένα στατιστικό δείκτη και συγκρίνει τον κίνδυνο στην συγκεκριμένη περίπτωση εμφάνισης καρκίνου μεταξύ δύο ομάδων ανθρώπων που η μία καταναλώνει γαλακτοκομικά

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

προιόντα και η άλλη ομάδα όχι. Ακόμη η ευεργετική συσχέτιση της κατανάλωσης γαλακτοκομικών παρατηρήθηκε ότι ήταν πιο έντονη στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Μία εξίσου σημαντική μετα-ανάλυση των ερευνητών Chen et al του έτους 2019 που δημοσιεύθηκε στο περιοδικό Medicine (Baltimore), εξέτασε οκτώ (8) μελέτες οι οποίες διερευνούσαν την κατανάλωση γάλακτος και γιαουρτιού σε σχέση με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού τα αποτελέσματά της δεν έδειξαν στατιστικά σημαντική σχέση, αν και υπήρχαν μικρές τάσεις προς μείωση του κινδύνου, με λόγους πιθανοτήτων (OR) που κυμάνθηκαν μεταξύ 0,85 και 0,95 (80). Η πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση των ερευνητών Melnik et al που έλαβε χώρα το έτος 2023, με βάση τα αποτελέσματά της επισημαίνει ότι τα γαλακτοκομικά προϊόντα και σε μεγαλυτερο βαθμό όπως φάνηκε το αγελαδινό γάλα, περιέχουν βιοδραστικές ουσίες οι οποίες ενδέχεται να εμπλέκονται σε μηχανισμούς καρκινογένεσης (81). Μεταξύ αυτών των ουσιών περιλαμβάνονται αυξημένα επίπεδα του αυξητικού ινσολινοειδούς παράγοντα 1 (Insulin-Like Growth Factor 1 - IGF-1), που σχετίζονται με τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, αλλά και την κυτταρική ανάπτυξη, καθώς και οιστρογονικά κατάλοιπα που πιθανώς επηρεάζουν την ανάπτυξη των ορμονοεξαρτώμενων όγκων, κυρίως των θετικών σε οιστρογονικούς υποδοχείς (ER+). Παρόμοια είναι και τα δεδομένα μίας Ιρανικής μελέτης των ερευνητών Castelló et al που πραγματοποιήθηκε το 2017 και συμπεριέλαβε ως δείγμα πληθυσμό με σημαντική κατανάλωση πλήρους σε λιπαρά γάλακτος οδηγούμενη στο αποτέλεσμα ότι παρουσίασε θετική συσχέτιση η κατανάλωση πλήρους γάλακτος με την εμφάνιση καρκίνου του μαστού (OR 1,76 (95% CI 1,16–2,65) (82). Στην αντίθετη πλευρά υπάρχουν αξιοσημείωτες Ευρωπαικές μελέτες κοορτής.

Πρόσθετα δεδομένα από μελέτες περίπτωσης αναδεικνύουν παρόμοια ευρήματα. Ευρωπαική μελέτη κοορτής των Andersen et al. (2019), δεν σημείωσε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης γαλακτοκομικών προιόντων και της εμφάνισης κακοήθειας στους μαστούς είτε σε στάδιο πρόληψης , είτε σε στάδιο υποτροπής (83). Συνοψίζοντας, τα επιστημονικά στοιχεία που υπάρχουν έως τώρα δεν επιτρέπουν την εξαγωγή ενός απόλυτου συμπεράσματος αναφορικά με τη σχέση μεταξύ γαλακτοκομικών προϊόντων και του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού (84). Υπάρχουν ορισμένες ενδείξεις για τα γαλακτοκομικά προιόντα που είναι χαμηλά σε λιπαρά και τα προιόντα που έχουν υποστεί ζύμωση ότι έχουν ήπια προστατευτική δράση κι για τα προιόντα πλήρη σε λιπαρά ότι παρουσιάζουν πιθανώς θετική συσχέτιση με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου όταν καταναλώνονται σε υψηλή ποσότητα και σε συστηματική βάση (85).

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

Επιπλέον, μία από τις σημαντικότερες μελέτες που έχουν γίνει η κλινική δοκιμή της Πρωτοβουλίας για την Υγεία των Γυναικών (Women's Health Initiative (WHI) που πραγματοποιήθηκε το έτος 2020 από την ερευνητική ομάδα των Chlebowski et al και συμμετείχαν 48.835 μετεμμηνοπαυσιακά άτομα, τα οποία ακολουθήσαν δίαιτα χαμηλή σε λιπαρά (περίπου το είκοσι επί τοις εκατό της ενέργειας από λιπαρά), αυξημένη πρόσληψη φυτικών ινών, φρούτων και λαχανικών, για περίπου οκτώμιση χρόνια (86). Μετά την πάροδο είκοσι χρόνων παρατεταμένης παρακολούθησης καταγράφηκε στατιστικά σημαντική μείωση κατά δεκαπέντε επί τοις εκατό στον κίνδυνο θανάτου μετά από διάγνωση καρκίνου του μαστού (HR = 0.85; 95% CI 0.74–0.96; p=0.01), και εικοσιένα επί τοις εκατό μείωση στον ίδιο τον θάνατο από καρκίνο μαστού (HR = 0.79; 95% CI 0.64–0.97; p=0.02). Απόρροια του συγκεκριμένου αποτελέσματος είναι ότι η μείωση της συνολικής πρόσληψης των λιπαρών μπορεί να έχει προστατευτική δράση. Μία εξίσου σημαντική μελέτη των Chlebowski et al του έτους 2020, παρουσιάζει με βάση τα ευρήματά της ότι μια δίαιτα πλούσια σε trans λιπαρά ενέχει αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης και ανάπτυξης καρκίνου του μαστού και ειδικά την περίοδο μετά την εμμηνόπαυση όπως καταγράφηκε μέσω διεθνών επιδημιολογικών συσχετίσεων και σε ποντικούς (87). Σε πλήρη συμφωνία έρχονται και τα αποτελέσματα της ανασκόπησης των μελετητών Li et al (2020) όπου έγινε φανερό η συχνή κατανάλωση κορεσμένων λιπαρών ή η κατανάλωση τους σε μεγάλες ποσότητες παρουσιάζει θετική συσχέτιση με την εμφάνιση καρκίνου του μαστού (88).

Για τις κατηγορίες των ω-3 και ω-6 λιπαρών οξέων διεξήγαγαν το συμπέρασμα ότι η υψηλή ποσότητα ω-3 λιπαρών οξέων φάνηκε ότι σχετίζεται με μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου ενώ η υψηλή πρόσληψη ω-6 λιπαρών οξέων φάνηκε ότι σχετίζεται με τη διατήρηση της φυσιολογικής ενδοκρινικής και φλεγμονώδους ισορροπίας των κυττάρων (89). Επομένως επισήμανε την προστατευτική τους δράση. Επιπλέον και ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ - World Health Organisation –WHO) επισημαίνει σύμφωνα με τις συστάσεις που έχει δημοσιεύσει ότι τα πολυακόρεστα και μονοακόρεστα λιπαρά είναι πολύ ωφέλιμο να αντικαθιστούν ταα κορεσμένα και trans λιπαρά, καθώς προάγουν τη μείωση των φλεγμονών, συμβάλλουν στη διατήρηση ενός υγιούς λιπιδαιμικού προφίλ, μειώνουν τους καρδιομεταβολικούς κινδύνου και συμβάλουν έμμεσα στη μείωση του καρκινικού φορτίου (90). Συνοψίζοντας, από πλήθος ερευνών έχει φανεί ότι τα μονοακόρεστα και πολυακόρεστα λιπαρά οξέα και τα ω-3 και ω-6 λιπαρά οξέα ότι έχουν προστατευτική δράση.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

Πλήθος ερευνών έχει καταγράψει ότι η κατανάλωση φρούτων και λαχανικών συνδέεται με μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού (90). Μία πολύ σημαντική μελέτη των Farvird, Barnett and Spence του έτους 2021, η οποία απαρτιζόνταν από προοπτικές μελέτες παρουσίασε ότι η υψηλή συνολική πρόσληψη φρούτων και λαχανικών συνδέεται με μειωμένο συνολικό κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού κατά εννέα επί τοις εκατό (9%), ενώ η μείωση οφειλόταν κυρίως στη δράση κατά της μεταεμμηνοπαυσιακής μορφής (RR = 0.88, 95% CI 0.79–0.99) (91). Σε μία εξίσου σημαντική μελέτη που έλαβε χώρα το έτος 2021 από τους ερευνητές Romanos-Nanclares et al, και είχε ως πρωτόκολλο οι γυναίκες που αποτελούσαν το δείγμα να ακολουθήσουν ένα υγιεινό διατροφικό πρότυπο διατροφής βασισμένο στην κατανάλωση φρούτων, λαχανικών και φυτικών κυρίως τροφών (Plant-Based Diet Index - PDI), κατέγραψε στα αποτελέσματά του σε ποσοστό έντεκα επί τοις εκατό (11%) μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού, αποτέλεσμα που επιτονίζει την προστατευτική δράση που έχουν τα φρούτα και τα λαχανικά έναντι του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού (92). Επιπλέον είναι μεγίστης σημασίας να τονιστεί ότι ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας - ΠΟΥ (World Health Organisation – WHO) με βάση τις κατευθυντήριες γραμμές που έχει δημοσιεύσει που έχουν ως στόχο την πρόληψη μη μεταδιδόμενων νοσημάτων μεταξύ των οποίων είναι και ο καρκίνος του μαστού προτείνει κατανάλωση τουλάχιστον 400 γραμμαρίων φρούτων και λαχανικών ημερησίως (δηλαδή περισσότερες ή ίσες με 5 μερίδες) (93).

Την προσοχή των ερευνητών έχουν προσελκύσει και τα μικροθρεπτικά συστατικά (94). Με τον όρο μικροθρεπτικά συστατικά εννοούνται ουσίες που χρειάζονται από τον οργανισμό σε μικρές ποσότητες και είναι απαραίτητες για τη διατήρηση της υγείας, της φυσιολογικής λειτουργίας, αλλά και της ανάπτυξής του. Η κατηγορία των μικροθρεπτικών συστατικών απαρτίζεται κυρίως από τις βιταμίνες, οι οποίες διακρίνονται στις λιποδιαλυτές (A,D,E,K) και στις λιποδιαλυτές (σύμπλεγμα βιταμινών B, βιταμίνη C) και τα ανόργανα στοιχεία, τα οποία είναι τα μέταλλα και τα ιχνοστοιχεία. Οι βιταμίνες έχουν ποικίλους ρόλους μέσα στον οργανισμό, μερικοί εκ των οποίων είναι η παραγωγή ενέργειας, η προστασία από οξειδωτικές βλάβες, αλλά και η ενίσχυση του ανοσοποιητικού συστήματος. Τα ανόργανα στοιχεία, μεταξύ των οποίων είναι και ο σίδηρος, ο ψευδάργυρος, το ασβέστιο και το σελήνιο, είναι απαραίτητα για τη δομή των ιστών, την ορμονική ρύθμιση και την ισορροπία των υγρών του οργανισμού. Η βιταμίνη D είναι μία βιταμίνη, η οποία έχει κεντρίσει το ενδιαφέρον των ερευνητών σχετικά με το αν συνδέεται με τον κίνδυνο εμφάνισης κάποιας κακοήθειας. Σύμφωνα με την μετα-ανάλυση των Hossain et al (2019), καταγράφηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της βιταμίνης D και του κινδύνου

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

καρκίνου μαστού (95). Πιο συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε ότι τα υψηλότερα επίπεδα βιταμίνης D σχετίζονται με μειωμένη πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού, παρατήρηση η οποία υποδηλώνει τον προστατευτικό ρόλο της βιταμίνης. Σε πλήρη συμφωνία έρχονται και τα αποτελέσματα της ανασκόπησης των ερευνητών Forma et al που έλαβε χώρα το έτος 2024, όπου αναφέρεται υπάρχουν ενδείξεις ότι η βιταμίνη D επηρεάζει την έκφραση των γονιδίων που εμπλέκονται στην καταστολή όγκων και ότι σε πειραματικά μοντέλα και επιδημιολογικές μελέτες, η επαρκής πρόσληψή της συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού (96). Στη μελέτη τους οι ερευνητές Mokbel and Mokbel το έτος 2019, κατέγραψαν και εκείνοι ότι η βιταμίνη D διαθέτει αντιπολλαπλασιαστικές και διαφοροποιητικές ιδιότητες στα κύτταρα του μαστού και ότι η έλλειψή της έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού, ιδιαίτερα σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (97). Αντίστοιχα είναι και τα συμπεράσματα της μελέτης των Cuenca-Micó and Aceves, που πραγματοποιήθηκε το έτος 2020 και παρουσίασε ότι η βιταμίνη D συμβάλλει στην αναστολή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, στην πρόκληση απόπτωσης, αλλά και στη διαφοροποίηση των κυττάρων (98). Μάλιστα τονίζει ότι κλινικά και πειραματικά δεδομένα καταδεικνύουν ότι χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D συσχετίζονται με αυξημένο ρυθμό ανάπτυξης όγκων και χαμηλότερη επιβίωση.

Το σελήνιο, αποτελεί ένα βασικό ιχνοστοιχείο με έντονη αντιοξειδωτική δράση, το οποίο εμπλέκεται στην ενεργοποίηση σημαντικών ενζύμων, όπως της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης (99). Στην ανασκόπηση των Mokbel and Mokbel (2019) παρατηρήθηκε ότι το σελήνιο, έχει αντιοξειδωτική και ανοσορυθμιστική δράση και φαίνεται να συμβάλλει στην αναστολή της καρκινογένεσης (100). Την παρατήρηση αυτή έρχεται να επικαιροποιήσει και η πρόσφατη ανασκόπηση των Forma et al που έλαβε χώρα το έτος 2024, παρουσιάστηκε ότι το σελήνιο μέσω των σεληνοπρωτεϊνών, ενισχύει την αποτοξίνωση και προστατεύει τα κύτταρα από οξειδωτικές βλάβες (101). Παρόμοια συμπεράσματα καταγράφηκαν και στην έρευνα των μελετητών Chakraborty, Guha and Chakraborty (2020), όπου αναφέρεται ότι το σελήνιο μέσω των σεληνοπρωτεϊνών, μείωνε σε προκλινικές μελέτες σημειώθηκε ότι μειώνει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Ωστόσο, η αποτελεσματικότητα εξαρτάται από τη μορφή, αλλά και τη δόση με την οποία χορηγείται στα άτομα (102). Επιπλέον, η μελέτη των ερευνητών Radomska et al του έτους 2021 συγκεντρώνει στοιχεία από κλινικές και εργαστηριακές έρευνες που δείχνουν πως η επαρκής πρόσληψη σεληνίου συνδέεται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού (103). Σε πειράματα με ζωικά μοντέλα, η χορήγηση σεληνίου οδήγησε σε μείωση της ανάπτυξης όγκων και βελτίωση της ανταπόκρισης στη θεραπεία.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

Η βιταμίνη C (ασκορβικό οξύ) αποτελεί και αυτή μία βιταμίνη που είναι γνωστή για την ισχυρή αντιοξειδωτική της δράση και έχει την ικανότητα να εξουδετερώνει τις ελεύθερες ρίζες και να προστατεύει το γενετικό υλικό (DNA) από οξειδωτικές βλάβες (104). Μία σημαντική μετα-ανάλυση των ερευνητών Zhang et al που δημοσιεύθηκε το έτος 2021, έδειξε ότι ιδιαίτερα στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες η αυξημένη πρόσληψη βιταμίνης C συνδέεται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού, δηλαδή επιτονίστηκε ο προστατευτικός ρόλος της βιταμίνης C (105). Ακόμη, στην ανασκόπηση των μελετητών Fagbohun et al (2021) αναδείχθηκε ο προστατευτικός ρόλος του ασκορβικού οξέος, καθώς συμβάλλει καθοριστικά στη ρύθμιση μοριακών σηματοδοτικών μονοπατιών που συμμετέχουν στην ανάπτυξη, αλλά και στην επιβίωση των καρκινικών κυττάρων, όπως το p53 και το NF-κB (Πυρηνικός παράγοντας κ-ελαφριάς αλυσίδας-ενισχυτής ενεργοποιημένων Β κυττάρων) (106). Η μελέτη που κρίνεται αναγκαίο να αναφερθεί είναι των ερευνητών Micó & Aceves που δημοσιεύθηκε το έτος 2020 και αναφέρει ότι η βιταμίνη C μαζί με άλλα αντιοξειδωτικά μικροθρεπτικά συστατικά, έχει τη δυνατότητα να συμβάλλει στην επιβράδυνση της εξέλιξης των κακοηθειών του μαστού, ειδικά στους ορμονοεξαρτώμενους όγκους (107).

Οι βιταμίνες του συμπλέγματος Β (Β6, Β9 φυλλικό οξύ και Β12) συμμετέχουν ενεργά στον μεταβολισμό του γενετικού υλικού (DNA), τη μεθυλίωση, αλλά και την επιδιόρθωση των μεταλλάξεων που έχουν γίνει στο γενετικό υλικό, λειτουργίες κρίσιμες όσον αφορά την πρόληψη ή την πρόκληση καρκινογένεσης (108). Στη μελέτη τους οι ερευνητές Egnell et al (2021) διεξήγαγαν το συμπέρασμα ότι η αυξημένη πρόσληψη βιταμινών του συμπλέγματος Β από τη διατροφή ή μέσω λήψης συμπληρωμάτων σε φυσιολογικές δόσεις, συνδέθηκε με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε μεσήλικες γυναίκες (109). Ακόμη η πρόσφατη μετα-ανάλυση των μελετητών Xie et al, η οποία πραγματοποιήθηκε το έτος 2023 επιβεβαιώνει ότι τα υψηλά επίπεδα βιταμίνης Β12 παρουσιάζουν προστατευτική δράση έναντι κακοηθειών του μαστού (110). Σε μία αξιοσημείωτη πρόσφατη έρευνα που δημοσιεύτηκε το έτος 2024 οι ερευνητές Forma et al παρουσιάζουν με μεγάλη έμφαση το σημαντικό ρόλο των βιταμινών του συμπλέγματος Β στη ρύθμιση της κυτταρικής διαίρεσης και της γονιδιακής έκφρασης, και στη διατήρηση της ομοιόστασης, καθώς επιτονίζεται ότι η διαταραχή της ομοιόστασης τους συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο για διάφορες μορφές καρκίνου (111).

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

2.5 Σταδιοποίηση του καρκίνου του μαστού - Καρκινικοί τύποι

2.5.1 Στάδια δημιουργίας του καρκίνου

Ο καρκίνος αποτελεί μία πολυπαραγοντική νόσο, η οποία εξελίσσεται σταδιακά, έχοντας ως εφαλτήριο τη κυτταρική δυσλειτουργία και καταλήγοντας σε μη ελέγξιμο πολλαπλασιασμό των κυττάρων, καθώς και πιθανή μετάσταση (112). Η διαδικασία της καρκινογένεσης δεν αποτελεί μία στιγμιαία διαδικασία. Αντιθέτως απαρτίζεται από διακριτά στάδια τα οποία είναι η έναρξη, η προαγωγή, η εξέλιξη και τελικά η μετάσταση, δηλαδή η διασπορά των καρκινικών κυττάρων σε άλλα σημεία και ιστούς του ανθρώπινου οργανισμού (113).

Κατά το πρώτο στάδιο της καρκινογένεσης την έναρξη, κύτταρα που είναι φυσιολογικά υφίστανται βλάβες στο γενετικό υλικό (DNA), είτε λόγω οξειδωτικού στρες, είτε περιβαλλοντικών παραγόντων, είτε και τυχαίων σφαλμάτων που μπορεί να συνέβησαν κατά τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων. Τα κύτταρα που φέρουν γενετικό υλικό το οποίο έχει υποστεί μετάλλαξη έχουν την δυνατότητα είτε να αυτοκαταστραφούν, είτε να καταστραφούν από το ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού, είτε να αυτοεπιδιορθωθούν (114). Εάν δεν επιτευχθεί η αυτοκαταστροφή τους ή η καταστροφή απο τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος ή η επιδιόρθωσή τους, τότε δύναται να εξελίξουν χαρακτηριστικά γνωρίσματα, τα οποία θα επιτρέψουν την προαγωγή του καρκίνου. Η μεταλλαξιογένεση οδηγεί σε καταστολή των ογκοκατασταλτικών γονιδίων και παράλληλα στη δημιουργία ογκογονιδίων σε τοπικά σημεία του ιστού, γεγονότα που αποτελούν σημείο εκκίνησης για την εξελικτική πορεία του όγκου. Κατά τη διάρκεια του σταδίου της προαγωγής, τα κύτταρα που έχουν υποστεί μετάλλαξη ωθούνται σε πολλαπλασιασμό από ποικίλα ερεθίσματα που δέχονται από το περιβάλλον τους. Τα νεοσυντηθέμενα κύτταρα είναι και αυτά φορείς του μεταλλαγμένου γενετικού υλικού, το οποίο δεν είναι αναγνωρίσιμο από τα επιδιορθωτικά ένζυμα που είναι υπεύθυνα για την επιδιόρθωση των βλαβών του γενετικού υλικού και λόγω της συγκεκριμένης αδυναμίας, τα μεταλλαγμένα κύτταρα συνεχίζουν να διαιρούνται με ταχύ ρυθμό (115). Η προαγωγή αποτελεί το μεγαλύτερο σε διάρκεια στάδιο στην καρκινική ανάπτυξη. Κατά τη διάρκεια του σταδίου της εξέλιξης, η νέα μάζα κυττάρων συνεχώς μεγαλώνει και υπάρχει η ολοένα και μεγαλύτερη ανάγκη για θρέψη. Για το λόγο αυτό αναπτύσσουνται δικά τους αιμοφόρα αγγεία τα οποία τροφοδοτούν με αίμα, αλλά και θρεπτικά συστατικά τα καρκινικά κύτταρα ώστε να εισβάλλουν στους κυτταρικούς ιστούς που αποτελούν στόχο τους. Επιπλέον μόνο στην πρώιμη φάση του σταδίου της εξέλιξης το ανοσοποιητικό σύστημα δύναται να διακρίνει και να καταστρέψει τα κύτταρα που είναι

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

καρκινικά. Όμως εάν αυτή η καταστροφή δεν συμβεί, τότε τα κύτταρα εξακολουθούν να πολλαπλασιάζονται και να σχηματίζουν κακοήθεις όγκους οι οποίοι μπορούν να εισβάλλουν και σε άλλα όργανα μέσω είτε των λεμφαγγείων είτε της κυκλοφορίας του αίματος, έχοντας ως τελικό προορισμό απομακρυσμένους ιστούς και στόχο να σχηματίσουν νέες εστίες. Η συγκεκριμένη διαδικασία αποτελεί τη μετάσταση (116).

2.5.2 Καρκινικοί τύποι του μαστού

Είναι γνωστό ότι σε όλα τα σημεία του μαστού μπορούν να αναπτυχθούν ποικίλοι τύποι όγκων, εκ των οποίων το μεγαλύτερο ποσοστό όγκων είναι αποτέλεσμα καλοηθών όγκων, δηλαδή μαζών κυττάρων (117). Ωστόσο, σε ορισμένες περιπτώσεις οι όγκοι οφείλονται σε κακοήθεις αλλαγές και έτσι προκύπτουν οι διάφοροι τύποι καρκίνων. Με βάση την ιστολογική κατηγοριοποίηση ο καρκίνος διακρίνεται σε διηθητικό καρκίνωμα και μη διηθητικό καρκίνωμα Μη διηθητικά καρκινώματα χαρακτηρίζονται οι καρκινικοί όγκοι, οι οποίοι δεν έχουν εξαπλωθεί σε παρακείμενους ιστούς. Στον καρκίνο του μαστού, αυτό μπορεί να είναι είτε πορογενές καρκίνωμα in situ, το οποίο παραμένει μέσα στους πόρους του μαστού, είτε λοβιακό καρκίνωμα in situ, το οποίο παραμένει μέσα στους λοβούς του μαστού. Όσον αφορά το πορογενές καρκίνωμα in situ απαρτίζεται από καρκινικά κύτταρα, τα οποία παραμένουν μέσα στους μαστικούς πόρους και δεν έχει τη δυνατότητα να εξαπλωθεί στους λεμφαδένες ή και σε άλλα όργανα, ενώ εντοπίζεται τις περισσότερες φορές κατά τη διάρκεια της μαστογραφίας συνήθως με τη μορφή μικροαποτιτανώσεων. Επιπλέον, μπορεί να προχωρήσει σε διηθητικό τύπο καρκίνου, για αυτό και κρίνεται αναγκαίο να αντιμετωπιστεί. Όσον αφορά το λοβιακό καρκίνωμα in situ απαρτίζεται από μη φυσιολογικά κύτταρα τα οποία εντοπίζονται στους λοβούς του μαστού (118). Το λοβιακό καρκίνωμα in situ δεν θεωρείται τύπος καρκίνου, αλλά συγκαταλέγεται στους παράγοντες κινδύνου, εφόσον εντοπιστεί σε βιοψία. Τις περισσότερες φορές δεν απαιτεί χειρουργική αφαίρεση, αλλά συστήνεται έλεγχος με μαστογραφίες και παρακολούθηση.

Για το διηθητικό καρκίνωμα κύριο χαρακτηριστικό του είναι η ικανότητα των καρκινικών κυττάρων να διασπώνται και να διεισδύουν σε γειτονικούς ιστούς, αλλά και να εξαπλώνονται διαμέσου του λεμφικού συστήματος και της κυκλοφορίας του αίματος σε ποικίλα μέρη του οργανισμού. Τους τύπους διηθητικού καρκινώματος απαρτίζουν ο διηθητικός πορογενής καρκίνος μαστού μη-ειδικού τύπου, το διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα του μαστού, το μυελοειδές καρκίνωμα μαστού, βλεννώδες ή κολλοειδές καρκίνωμα μαστού, το σωληνώδες καρκίνωμα

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

μαστού, το θηλώδες καρκίνωμα μαστού και η Νόσος Paget της θηλής. Ο διηθητικός πορογενής καρκίνος του μαστού μη-ειδικού τύπου αποτελεί τον πιο συχνό ιστολογικό τύπο καρκίνου του μαστού, καθώς έχει καταγραφεί ότι αντιπροσωπεύει περίπου το εβδομήντα πέντε επί τοις εκατό (75%) των περιπτώσεων καρκίνου του μαστού. Το διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα του μαστού αποτελεί τον δεύτερο συχνότερο τύπο καρκίνου που εντοπίζεται στο μαστό και σε αυτόν τα καρκινικά κύτταρα διαπερνούν τον περιβάλλοντα ιστό του μαστού και εξαπλώνονται σε άλλες περιοχές του οργανισμού, όπου μεταξύ άλλων είναι και οι λεμφαδένες. Το μυελοειδές καρκίνωμα του μαστού αποτελεί έναν σπάνιο τύπο καρκίνου, καθώς αντιστοιχεί στο τρία έως πέντε επί τοις εκατό των περιπτώσεων καρκίνου και συναντάται συχνά σε γυναίκες ηλικίας μεταξύ σαράντα έως πενήντα ετών. Το βλεννώδες ή κολλοειδές καρκίνωμα του μαστού αποτελεί έναν σπάνιο και αυτό τύπο διηθητικού καρκινώματος που αργεί σε πολύ μεγάλο βαθμό να ξεκινήσει να κάνει μεταστάσεις σε άλλους ιστούς και εντοπίζεται τις περισσότερες φορές σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες (119). Το σωληνώδες καρκίνωμα του μαστού αποτελεί έναν τύπο καρκίνου που χαρακτηρίζεται από την παρουσία σωληνοειδών δομών κατά την ιστολογική εξέταση και είναι ένας σπάνιος τύπος καρκίνου. Σε αντίστοιχη θέση και το θηλώδες καρκίνωμα μαστού αποτελεί έναν σπάνιο τύπο καρκίνου του μαστού και υποτύπο του διηθητικού καρκινώματος. Συχνά εμφανίζεται σε γυναίκες μετά την είσοδό τους στην εμμηνόπαυση και συχνά εντοπίζεται κατά τη βιοψία μαστού (120). Η Νόσος Paget της θηλής αποτελεί μία σπάνια μορφή μαστικού καρκίνου και η νόσος αυτή χαρακτηρίζεται από διήθηση του δέρματος της θηλής , αλλά και της θηλαίας άλω από καρκινικά κύτταρα τύπου πορογενούς καρκινώματος.

Η σταδιοποίηση του καρκίνου του μαστού αποτελεί ζωτικής σημασίας ενέργεια για τον καθορισμό της σοβαρότητας της νόσου, την εκτίμηση της πρόγνωσης, αλλά και την επιλογή της κατάλληλης εξατομικευμένης θεραπευτικής στρατηγικής (121). Ο καθορισμός του σταδίου γίνεται σύμφωνα με το σύστημα <<Όγκος - Λέμφος - Μετάσταση (Tumor–Node–Metastasis – TNM) της Αμερικανικής Επιτροπής για τον καρκίνο (American Joint Committee on Cancer - AJCC), που αξιολογεί τρεις βασικές παραμέτρους, οι οποίες είναι το μέγεθος του πρωτοπαθούς όγκου (T), η συμμετοχή των λεμφαδένων (N) και η παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων (M). Τα στάδια του καρκίνου του μαστού κυμαίνονται από μηδέν έως τέσσερα με το μηδέν να αποτελεί τον μη διηθητικό καρκίνο in situ και το τέταρτο στάδιο να αποτελεί τον μεταστατικό καρκίνο.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

- Στάδιο μηδέν (0): Καρκίνωμα in situ: Αντιστοιχεί σε προ καρκινικό ή μη διηθητικό καρκίνωμα, όπου τα καρκινικά κύτταρα παραμένουν εντός των λοβίων, ή των γαλακτοφόρων πόρων δίχως να έχουν διυσδύσει στον περιβάλλοντα ιστό (122)
- Στάδιο Ι: Πρώιμος διηθητικός καρκίνος: Διακρίνεται και σε δύο υπο-στάδια εντοπίζεται μικρός σε μέγεθος διηθητικός όγκος. Στο υπο-στάδιο ΙΑ, ο όγκος είναι μεγέθους έως δύο εκατοστά και δεν υπάρχει διήθηση λεμφαδένων, σε αντίθεση με το υπο-στάδιο ΙΒ, όπου ο όγκος μπορεί να μην είναι ανιχνεύσιμος στο μαστό ή να είναι και μικρότερος από δύο εκατοστά, αλλά τελούνται μικροσκοπικές μεταστάσεις σε λεμφαδένες
- Στάδιο ΙΙ: Τοπικά προχωρημένος καρκίνος: Στο στάδιο αυτό καταγράφεται μεγαλύτερος όγκος ή περιορισμένη λεμφαδενική συμμετοχή (123). Στο Στάδιο ΙΙΑ εντοπίζεται όγκος μεγέθους δύο έως πέντε εκατοστά χωρίς λεμφαδενική συμμετοχή ή όγκος μικρότερος από δύο εκατοστά με προσβολή ενός έως τριών μασχαλιαίων λεμφαδένων. Αντιθέτως στο στάδιο ΙΙΒ καταγράφεται όγκος μεγέθους δύο έως πέντε εκατοστά με διήθηση ενός έως τριών λεμφαδένων ή μεγαλύτερος των 5 εκατοστών χωρίς λεμφαδενική συμμετοχή
- Στάδιο ΙΙΙ: Τοπικά εκτεταμένος καρκίνος : Στο συγκεκριμένο στάδιο ο όγκος θεωρείται προχωρημένος και σημειώνεται εκτεταμένη προσβολή των λεμφαδένων ή προσβολή του θωρακικού τοιχώματος (124). Το συγκεκριμένο στάδιο διακρίνεται σε δύο υπο-στάδια το στάδιο ΙΙΙΑ το στάδιο ΙΙΙΒ και το στάδιο ΙΙΙC. Στο υπο-στάδιο ΙΙΙΑ εντοπίζεται όγκος οποιουδήποτε μεγέθους είτε με διήθηση τεσσάρων έως εννέα λεμφαδένων είτε με προσβολή λεμφαδένων κοντά στο στέρνο ή κάτω από την κλείδα. Στο υπο- στάδιο ΙΙΙΒ ο όγκος σημειώνει επέκταση στο θωρακικό τοίχωμα ή στο δέρμα. Στο υπο-στάδιο ΙΙΙC σημειώνεται εκτεταμένη λεμφαδενική προσβολή, με συμμετοχή τουλάχιστον δέκα λεμφαδένων στη μασχάλη, κάτω από την κλείδα, ακόμα και κοντά στο στέρνο, δίχως όμως να έχουν αναπτυχθεί και απομακρυσμένες μεταστάσεις
- Στάδιο IV: Μεταστατικός καρκίνος: Στο συγκεκριμένο στάδιο υποδηλώνεται μεταστατική νόσος όπου ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί και σε απομακρυσμένα όργανα μεταξύ των οποίων είναι τα οστά, το ήπαρ, οι πνεύμονες και ο εγκέφαλος

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

2.6 Μέθοδοι διάγνωσης του καρκίνου του μαστού

Για τη διάγνωση και τη θεραπεία του μαστού τηρείται συγκεκριμένο πρωτόκολλο σύμφωνα με το οποίο αρχικά πρέπει να γίνει η καταγραφή των πρώιμων συμπτωμάτων με φυσική αυτοεξέταση με ψηλάφηση του μαστού από την ασθενή και στη συνέχεια ακολουθεί επίσκεψη στο γιατρό για κλινική εξέταση μαστού (BClinical reast Examination - CBE) (124). Σε πρώιμο στάδιο ο έλεγχος στοχεύει στην ανίχνευση της κακοήθειας πριν την εμφάνιση κλινικών συμπτωμάτων. Οι μέθοδοι που απαρτίζουν το στάδιο του προ συμπτωματικού ελέγχου είναι η κλινική εξέταση μαστών, η μαστογραφία και η μαγνητική τομογραφία μαστού. περιλαμβάνει την παρατήρηση και ψηλάφηση του μαστού, της θηλής, αλλά και των λεμφαδενικών περιοχών γύρω από τη μασχάλη (125). Η κλινική εξέταση του μαστού αποτελεί μία απλή μέθοδο η οποία είναι δυνατό από τον αρμόδιο ιατρό και δεν είναι απαραίτητος ειδικός εξοπλισμός. Κατά την διάρκεια της εξέτασης λαμβάνεται το ιατρικό ιστορικό της ασθενούς και μπορεί να σημειωθεί ερυθρότητα, οίδημα, ανωμαλίες των θηλών όπως εξέλκωση και έκκριση, μασχαλιαία πάχυνση και ασυμμετρία των μαστών, χαρακτηριστικά τα οποία είναι μη φυσιολογικά και αποτελούν ενδείξεις για πιθανή όγκο. Η μαστογραφία αποτελεί τη βασικότερη και ευρέως διαδεδομένη μέθοδο (209). Πρόκειται για χαμηλής δόσης ακτινογραφία, η οποία έχει την ικανότητα να εντοπίσει μικροαποτιτανώσεις και ύποπτες αλλοιώσεις του μαστού πολύ νωρίτερα πριν φτάσουν στο σημείο να γίνουν ψηλαφητές. Στην περίπτωση που υπάρχει υποψία για όγκο, συνιστάται βιοψία του ιστού του μαστού για ιστοπαθολογική ανάλυση, μοριακή αξιολόγηση και επιβεβαίωση ή απόρριψη της υποψίας. Σε άτομα που ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου, όπως είναι τα άτομα που αποτελούν φορείς μεταλλαγμένου γονιδίου που σχετίζεται με τον καρκίνο ή άτομα που έχουν ισχυρό οικογενειακό ιστορικό καρκίνου, προτείνεται να γίνει και η μαγνητική τομογραφία μαστού (Magnetic Resonance Imaging – MRI). Η συγκεκριμένη μέθοδος αποτελεί ένα μη επεμβατικό εργαλείο ανίχνευσης όγκων το οποίο δεν χρησιμοποιεί ακτινοβολία, αλλά ισχυρά μαγνητικά πεδία και ηλεκτρομαγνητικά κύματα χαμηλής ενέργειας και παράγει λεπτομερείς εικόνες ή πληροφορίες σχετικές με τις φυσιολογικές διεργασίες του σώματος, μεταξύ των οποίων είναι και η ροή του αίματος, αλλά και η νευρική δραστηριότητα.

Όταν ανιχνεύεται κάποιο ύποπτο εύρημα τότε εφαρμόζονται ορισμένες ειδικές διαγνωστικές μέθοδοι με σκοπό της επιβεβαίωση ύπαρξης κακοήθειας (126). Οι μέθοδοι που πραγματοποιούνται είναι το υπερηχογράφημα των μαστών, η βιοψία και η ιστοπαθολογική και μοριακή ανάλυση. Η βιοψία αποτελεί την οριστική μέθοδο διάγνωσης καθώς παραπέμπονται μόνο ύποπτες περιπτώσεις καρκίνου, οι οποίες αξιολογούνται με βάση τη λεξική κλίμακα του

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

Συστήματος Αναφοράς και Δεδομένων για την απεικόνοση του Μαστού (Breast Imaging Reporting and Data System - BI-RADS) που χρησιμοποιείται από ακτινολόγους. Κατά τη διάρκεια αυτής της επεμβετικής διαδικασίας από το σημείο που έχει εντοπιστεί ύποπτο εύρημα αφαιρείται υγρό ή ιστός από τους μαστούς και αποστέλεται για κυτταρολογικές, μοριακές και ιστολογικές αναλύσεις. Υπάρχουν τρείς τύποι βιοψιών, οι οποίοι είναι η λεπτή βελόνα αναρρόφησης (Fine Needle Aspiration – FNA), η βιοψία με βελόνα πυρήνα (Core needle biopsy), η βιοψία υπό απεικονιστική καθοδήγηση και η χειρουργική βιοψία (open biopsy). Η αναρρόφηση με λεπτή βελόνα αναρρόφησης, επιλέγεται όταν σκοπός είναι η αξιολόγηση των χαρακτηριστικών του υγρού από κύστες και αποστήματα. Σε αυτή τη μέθοδο αφαιρούνται κύτταρα του υγρού από κύστες και αποστήματα μέσω της χρήσης μίας λεπτής βελόνας (127). Στη βιοψία με πυρήνα βελόνας αφαιρείται τμήμα του ύποπτου ιστού με τη χρήση παχύτερης βελόνας και αποστέλεται για ιστολογική εξέταση κατά την οποία προσφέρονται πληροφορίες σχετικά με τη δομή και τη μορφολογία του ιστού. Στη βιοψία υπό απεικονιστική απεικόνιση αφαιρείται τμήμα του ιστού με τη βοήθεια απεικονιστικών μεθόδων και πραγματοποείται μόνο στις περιπτώσεις που το εύρημα είναι ορατό μόνο στην απεικόνιση και όχι στην ψηλάφηση. Αντιθέτως, η χειρουργική βιοψία (open biopsy) αποτελεί μία μέθοδο, κατά την οποία αφαιρείται το μεγαλύτερο μέρος ή το σύνολο του παθολογικού ιστού και πραγματοποιείται μόνο στις περιπτώσεις όπου οι άλλες μέθοδοι δεν μπορούν να πραγματοποιηθούν. Μετά τη διαδικασία της βιοψίας, ο ιστός υποβάλλεται σε ιστολογική αξιολόγηση, αλλά και σε έλεγχο βιοδεικτών μεταξύ των οποίων είναι και οι υποδοχείς οιστρογόνων (ER), προγεστερόνης (PR) και ανθρώπινου υποδοχέα επιδερμικού αυξητικού παράγοντα 2 (HER2), διαδικασία πολύ σημαντική για την επιλογή του καταλληλότερου θεραπευτικού σχήματος.

2.7 Πρόληψη και θεραπεία

Η πρόληψη του καρκίνου του μαστού αποτελεί κρίσιμο πυλώνα για την μείωση της επίπτωσης, αλλά και της θνησιμότητας της νόσου (128). Ο συγκεκριμένος τύπος καρκίνου είναι ο πιο συχνός τύπος καρκίνου που εντοπίζεται στο γυναικείο πληθυσμό και επιφέρει σημαντικό κοινωνικό, αλλά και οικονομικό αντίκτυπο γεγονότα που καθιστούν την διαχείριση και αντιμετώπισή του ιδιαίτερα σημαντικά. Η πρόληψη του καρκίνου του μαστού διακρίνεται σε πρωτογενής και δευτερογενής πρόληψη. Η πρωτογενής πρόληψη από μέτρα που έχουν ως στόχο την αποφυγή εμφάνισης της νόσου του καρκίνου του μαστού. Στην πραγματικότητα δεν υπάρχει καθορισμένο πρωτόκολλο πρωτογενούς πρόληψης για τον καρκίνο του μαστού, αλλά προτείνεται

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

η ελαχιστοποίηση της έκθεσης του ατόμου σε εξωγενείς παράγοντες, οι οποίοι επιδρούν θετικά στον κίνδυνο νόσησης, αποτελούν δηλαδή τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου του καρκίνου του μαστού. Στην κατηγορία των τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου ανήκουν το σωματικό βάρος, η σωματική δραστηριότητα, η κατανάλωση αλκοόλ, το κάπνισμα, η ορμονική θεραπεία και φυσικά η διατροφή του ατόμου. Η σύσταση που υπάρχει στα πλαίσια της πρωτογενούς πρόληψης είναι το άτομο όσο περισσότερο μπορεί να δίνει προσοχή στους συγκεκριμένους παράγοντες κινδύνου και να τους διατηρεί σε υγιή πλαίσια, ώστε να μειώσει τις πιθανότητες εμφάνισης καρκίνου του μαστού (129).

Επομένως η πρωτογενής πρόληψη αυξάνει και ενισχύει το ανοσοποιητικό σύστημα του πληθυσμού. Η δευτερογενής πρόληψη έχει ως στόχο την έγκαιρη διάγνωση της νόσου ώστε να αυξηθούν οι πιθανότητες επιτυχούς αντιμετώπισης της πριν την εμφάνιση συμπτωμάτων (130). Έχει την δυνατότητα είτε να εμποδίσει, είτε ακόμα και να αποτρέψει την ανάπτυξη κακοήθους όγκου. Η διαδικασία αυτή επιτυγχάνεται μέσω της τακτικής αυτοεξέτασης του μαστού από την ασθενή, μέσω της μαστογραφίας , η οποία αποτελεί και τη βασικότερη μέθοδο της δευτερογενούς πρόληψης, αλλά και της κλινικής εξέτασης από τον αρμόδιο ιατρό.. Είναι επίσης σημαντικό να αναφερθεί ότι σε γυναίκες, οι οποίες ανήκουν στη κατηγορία υψηλού κινδύνου έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματική η χρήση εκλεκτικών τροποποιητών των υποδοχέων οιστρογόνων (SERMs), δηλαδή ουσιών που δρουν σαν οιστρογόνα σε συγκεκριμένους ιστούς του σώματος. Ακόμη για γυναίκες οι οποίες είναι φορείς των γονιδίων του καρκίνου του μαστού 1 και 2 (Breast Cancer Gene 1 - BRCA1 και Breast Cancer gene 2 – BRCA2) που φέρουν μεταλλάξεις προτείνεται ως αποτελεσματική προληπτική μέθοδος και η προφυλακτική μαστεκτομή ή ακόμη και η ωοθηκεκτομή, καθώς έχει φανεί ότι έπειτα από την αφαίρεσή τους σημειώνεται σημαντική μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού, αλλά και των ωοθηκών. Ωστόσο, η απόφαση για τις συγκεκριμένες επεμβάσεις πρέπει να γίνεται έπειτα ενδελεχή γενετική διερεύνηση και συμβουλευτική (131).

Στην περίπτωση του πρώιμου καρκίνου του μαστού η βασική θεραπεία είναι η χειρουργική αντιμετώπιση και περιλαμβάνει την ογκεκτομή, ώστε να διασφαλιστεί ότι αφαιρέθηκε ο όγκος, με συνοδευτική ακτινοθεραπεία και περιλαμβάνει και την μαστεκτομή, κατά την οποία αφαιρείται χειρουργικά ολόκληρος ο μαστός σε περιπτώσεις πολυεστιακής νόσου (132). Επιπλέον, υπάρχει και συμπληρωματική θεραπεία η οποία χορηγείται σε ασθενείς είτε με θετικούς λεμφαδένες, είτε υψηλό κίνδυνο υποτροπής και σε αυτήν την κατηγορία επικουρικής θεραπείας ανήκουν η

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

ορμονοθεραπεία, η χημειοθεραπεία και η στοχευμένη θεραπεία με τραστουζουμάμπη. Η ορμονοθεραπεία συστήνεται σε περιπτώσεις οιστρογονοεξαρτώμενων και προγεστερονοεξαρτώμενων όγκων και περιλαμβάνει τις περισσότερες φορές ταμοξιφαίνη για τις προ εμμηνοπαυσιακές γυναίκες ασθενείς και αναστολείς αρωματάσης για τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ασθενείς (133). Η χημειοθεραπεία συστήνεται σε ασθενείς με τριπλά αρνητικό καρκίνο ή ασθενείς υψηλού κινδύνου, ενώ η στοχευμένη θεραπεία με τραστουμάμπη συστήνεται σε ασθενείς θετικούς στον ανθρώπινο επιδερμικό αυξητικό παράγοντα υποδοχέα 2 (HER2+) για τουλάχιστον ένα ολόκληρο έτος.

Στην περίπτωση του μεταστατικού καρκίνου, που θεωρείται μη ιάσιμος αλλά διαχειρίσιμος ακολουθούνται ανάλογα με τον μοριακό υπότυπο του όγκου διαφορετικές θεραπείες, που συγκλίνουν όλες όμως στον ίδιο σκοπό, την παράταση της επιβίωσης και την βελτίωση της ποιότητας ζωής της ασθενούς (134). Η θεραπεία του ορμονοευαίσθητου καρκίνου του μαστού (ER+/HER2−) αν είναι σε αρχικό στάδιο γίνεται χρήση αναστολών αρωματάσης σε συνδυασμό με αναστολείς κυκλοεξαρτώμενων κινασών 4 και 6, ενώ αν είναι σε στάδιο υποτροπής, η θεραπεία μπορεί να περιλαμβάνει το fulvestrant που είναι ένας εκλεκτικός ρυθμιστής υποδοχέων οιστρογόνων, everolimus που είναι ένας ένας αναστολέας κινασών mammalian target of rapamycin ή χημειοθεραπεία. Σε ασθενείς θετικούς στον ανθρώπινο επιδερμικό αυξητικό παράγοντα υποδοχέα 2 (HER2+) σε αρχικά στάδια χορηγείται ένας συνδυασμός τραστουμάμπης, περτουζουμάμπης και ταξάνης, καθώς η περτουζουμάμπη δρα συνεργικά με την τραστουζουμάμπη, αλλά και τις ταξάνες και αναστέλλουν την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων που υπερεκφράζουν τον HER2. Εάν ο μεταστατικός καρκίνος είναι σε προχωρημένο στάδιο τότε χορηγείται το φάρμακο Τραστουζουμάμπη εμτανσίνη, που συνδέεται με τον υποδοχέα HER2 στα καρκινικά κύτταρα, εισέρχεται στο εσωτερικό αυτών και απελευθερώνει την εμτασίνη, που αναστέλλει την κυτταρική διαίρεση και σκοτώνει τα καρκινικά κύτταρα (135). Σε ασθενείς με τριπλά αρνητικό καρκίνο εάν είναι θετικοί στην πρωτείνη προγραμματισμένου θανάτου-συνδετικού παράγοντα 1 συστήνεται συνδυαστική θεραπεία με ανοσοθεραπεία και χημειοθεραπεία, ενώ σε μεταλλάξεις στα γονίδια BRCA χρησιμοποιούνται αναστολείς πολυ - αδενοδιφωσφορικής-ιβοζοπολυμεράσης (136). Απαιτείται εξατομικευμένη θεραπεία ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενή (137). Μετά την έναρξη της θεραπείας οι ασθενείς είναι αναγκαίο να πραγματοποιούν μία μαστογραφία μία φορά ανά έτος, να πραγματοποιούν αιματολογικές εξετάσεις κάθε τρίμηνο για τα πρώτα πέντε έτη μετά την έναρξη της θεραπείας και να ακολουθούν ειδική διατροφή και να τους παρέχεται ψυχολογική υποστήριξη.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

Κεφάλαιο 3. Ελεύθερες ρίζες και αντιοξειδωτικά

3.1 Οξείδωση και ελεύθερες ρίζες

Η οξείδωση αποτελεί μια χημική αντίδραση στην οποία τα άτομα χάνουν ηλεκτρόνια (252). Κατά τη διάρκεια των μεταβολικών αντιδράσεων τα άτομα δύναται να χάσουν ηλεκτρόνια. Η συγκεκριμένη διαδικασία απώλειας ηλεκτρονίων καλείται οξείδωση, διότι το βασικό της στοιχείο είναι το οξυγόνο. Όμως, κατά τη διάρκεια των μεταβολικών αντιδράσεων τα άτομα έχουν τη δυνατότητα και να λάβουν ηλεκτρόνια μέσω μίας συμπληρωματικής διαδικασίας της αναγωγής. Οι αντιδράσεις οξείδωσης και αναγωγής αποτελούν αντιδράσεις ανταλλαγής, καθώς τις περισσότερες φορές οδηγούν σε μια ίση ανταλλαγή ηλεκτρονίων. Τα χημικά σταθερά άτομα έχουν ζυγό αριθμό ηλεκτρονίων, τα οποία περιστρέφονται σε ζεύγη σε διακριτές στιβάδες γύρω από τον πυρήνα (138). Όταν ένα χημικά σταθερό άτομο χάσει ένα ηλεκτρόνιο κατά την οξείδωση, παραμένει με έναν μονό αριθμό ηλεκτρονίων στην εξωτερική του στιβάδα, δηλαδή πλέον κατέχει ένα ασύζευκτο ηλεκτρόνιο. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων αντιδράσεων ανταλλαγής, τα άτομα με ασύζευκτα ηλεκτρόνια ζευγαρώνουν αμέσως, δημιουργώντας καινούρια σταθερά μόρια. Όμως, συχνά, στα άτομα με ασύζευκτα ηλεκτρόνια στην εξωτερική τους στιβάδα υπάρχει η πιθανότητα να παραμείνουν ασύζευκτα. Τα άτομα αυτά με ένα ασύζευκτο ηλεκτρόνιο, αλλά και τα μόρια στα οποία αυτά περιέχονται, είναι εξαιρετικά ασταθή, επειδή κάθε ασύζευκτο ηλεκτρόνιο έχει πολύ υψηλή δυναμική ενέργεια και καλούνται ελεύθερες ρίζες.

Ελεύθερες ρίζες δημιουργούνται στα ανθρώπινα κύτταρα και υπό φυσιολογικές συνθήκες (139). Με σκοπό την παραγωγή ενέργειας, τα κύτταρα χρησιμοποιούν οξυγόνο για την παραγωγή ενέργειας μέσω της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης στα μιτοχόνδρια και αυτή η διαδικασία έχει ως αποτέλεσμα κάποιες φορές να απελευθερώνονται μονήρη ηλεκτρόνια. Σε ορισμένες περιπτώσεις το οξυγόνο δέχεται ένα από αυτά τα μονήρη ηλεκτρόνια και σε αυτές τις περιπτώσεις το πλέον ασταθές άτομο οξυγόνου, μετατρέπεται σε ελεύθερη ρίζα λόγω της προσθήκης του ασύζευκτου ηλεκτρονίου(συγκεκριμένα σε ασταθές μόριο σουπεροξειδίου ($\bullet O_2^-$). Αυτή η διαδικασία παραγωγής ελεύθερων ριζών λαμβάνει χώρα κατά τη διάρκεια του ενεργειακού μεταβολισμού. Επομένως οι ενδοκυττάριες πηγές ελευθέρων ριζών του κυττάρου, είναι τα μιτοχόνδρια, το αδρό ενδοπλασματικό δίκτυο, η πλασματική μεμβράνη, το κυτταρόπλασμα, τα υπεροξειδιοσώματα και τα λυσοσώματα.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

3.2 Οξειδωτικό στρες

Οι ενεργές μορφές οξυγόνου και αζώτου είναι καίριοι παράγοντες στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, τη διαφοροποίηση, τη μετανάστευση, την απόπτωση, αλλά και τη νέκρωση των κυττάρων (140). Τα χαμηλά έως ενδιάμεσα επίπεδα ενεργών μορφών οξυγόνου και αζώτου στο κύτταρο είναι απαραίτητα για τη διατήρηση πολλών βασικών φυσιολογικών λειτουργιών του, την ομοιόσταση οξειδοαναγωγής, αλλά και τη ρύθμιση βασικών μεταγραφικών παραγόντων του. Όμως, όταν ο αριθμός των ενεργών μορφών που σχηματίζονται γίνεται υπερβολικός σε σχέση με τον αριθμό των ενεργών μορφών που μπορεί να διαχειριστεί το κύτταρο, τότε διαταράσσεται η ομοιόσταση του κυττάρου και καθίστανται για αυτό επικίνδυνες, καθώς προκαλούν βλάβες στο γενετικό του υλικό, στην κυτταρική μεμβράνη του, αλλά και στον πυρήνα του. Επομένως, με τον όρο "οξειδωτικό στρες" εννοείται η κατάσταση, όπου η ισορροπία μεταξύ της παραγωγής ελεύθερων ριζών και της αντιοξειδωτικής άμυνας στο κύτταρο και συνεπώς και στον οργανισμό είναι ανεπαρκής (141). Οι ελεύθερες ρίζες έχουν τη δυνατότητα να αντιδράσουν και να οξειδώσουν όλα τα βασικά συστατικά του κυττάρου, δηλαδή τα λιπίδια, τις πρωτείνες, το γενετικό υλικό, αλλά και τους υδατάνθρακες, οδηγώντας κατά σειρά σε υπεροξείδωση των λιπιδίων, μετουσίωση και κατακερματισμό των πρωτεινών, μεταλλάξεις του γενετικού υλικού και τροποποίηση και κατακερματισμό των υδατανθράκων.

3.3 Αντιοξειδωτικά

3.3.1 Ορισμός και κατηγορίες των αντιοξειδωτικών ουσιών

Με τον όρο αντιοξειδωτικά χαρακτηρίζονται συγκεκριμένες ουσίες που προστατεύουν τα κύτταρα από τις επιβλαβείς επιδράσεις των ασταθών μορίων που παράγονται κατά βάση είτε από το μεταβολισμό του οργανισμού, είτε από την επίδραση ορισμένων εξωτερικών παραγόντων, δηλαδή των ελευθέρων ριζών. Όταν οι αντιοξειδωτικοί μηχανισμοί δεν έχουν την δυνατότητα να διαχειριστούν και να εξουδετερώσουν τις ελεύθερες ρίζες λόγω του ότι έχει παραχθεί πολύ μεγάλο ποσοστό αυτών, τότε προκύπτει το χαρακτηριστικό οξειδωτικό στρες, μία κατάσταση που συνδέεται με ποικίλες παθολογικές καταστάσεις συμπεριλαμβανομένου και του καρκίνου (142). Επομένως τα αντιοξειδωτικά είναι ουσίες που έχουν την ικανότητα αποτροπής της οξείδωσης ή αποκατάστασης της βλάβης που προκλήθηκε λόγω αυτής. Τα αντιοξειδωτικά μπορούν να ταξινομηθούν με βάση την πηγή τους, τη δομή τους και τη λειτουργία τους, την διαλυτότητά τους, αλλά και το μοριακό βάρος τους σε ποικίλες κατηγορίες (143).

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

Ανάλογα με την προέλευσή τους (ενδογενή ή εξωγενή) και με τον μηχανισμό δράσης τους (πρωτογενή ή δευτερογενή). Αρχικά, λαμβάνοντας ως γνώμονα την προέλευσή τους, μπορούν να διακριθούν σε δύο κατηγορίες: σε ενδογενή και εξωγενή (144). Τα ενδογενή αντιοξειδωτικά τα συνθέτει ο ίδιος ο οργανισμός και την κατηγορία αυτή απαρτίζουν ένζυμα και μη ενζυμικά μόρια. Στα ενζυμικής προελεύσεως ενδογενή αντιοξειδωτικά ανήκουν η δισμουτάση του υπεροξειδίου, η υπεροξειδάση γλουταθειόνης και η γλουταθειόνη, η καταλάση και η τρανσφεράση. ενώ στα μη ενζυματικής προελεύσεως αντιοξειδωτικά ανήκουν το ουρικό οξύ, η χολερυθρίνη, η αλβουμίνη, οι μεταλλοθειονίνες, αλλά και το συνένζυμο Q10. Στον αντίποδα, τα εξωγενή αντιοξειδωτικά ο ανθρώπινος οργανισμός δεν έχει την δυνατότητα να τα συνθέσει και για το λόγο αυτό είναι αναγκαίο να τα προσλάβει διαμέσου των τροφίμων. Ανάλογα με την προέλευσή τους διακρίνονται σε υδατοδιαλυτά, στα οποία ανήκει η βιταμίνη C (ασκορβικό οξύ), σε λιποδιαλυτά όπου ανήκει η βιταμίνη Ε (τοκοφερόλη) και τα καροτενοειδή (β-καροτένιο και λυκοπένιο) και σε φυτοχημικά στα οποία ανήκουν τα φλαβονοειδή, οι πολυφαινόλες και τα τερπένια (145). Τα ενζυματικά αντιοξειδωτικά δρουν διασπώντας και καταστρέφοντας τις ελεύθερες ρίζες που προκύπτουν. Ουσιαστικά, μετατρέπουν ορισμένα επικίνδυνα προϊόντα οξείδωσης σε υπεροξείδιο του υδρογόνου και έπειτα σε νερό, μέσω μίας διαδικασίας η οποία απαρτίζεται από συγκεκριμένα στάδια και στην οποία συμμετέχουν ποικίλοι ενζυμικοί συμπαράγοντες , μεταξύ των οποίων είναι ο χαλκός (Cu), ο σίδηρος (Fe), ο ψευδάργυρος (Zn) και το μαγγάνιο (Mn). Τα μη ενζυματικής προέλευσης αντιοξειδωτικά, διακόπτουν τις αλυσιδωτές αντιδράσεις των ελεύθερων ριζών. Τα εξωγενή αντιοξειδωτικά ποτελούν αναπόσπαστο κομμάτι των κύκλων οξείδωσης και επιβραδύνουν ή τερματίζουν την οξειδωτική βλάβη που προκαλείται στα βιομόρια.(146).

Τα αντιοξειδωτικά με βάση τον τρόπο δράσης τους έναντι στο οξειδωτικό στρες και στις βλάβες που προκαλούν οι ελεύθερες ρίζες στα κύτταρα διακρίνονται σε πρωτογενή και δευτερογενή. Πρωτογενή αντιοξειδωτικά χαρακτηρίζονται εκείνα που κύριος ρόλος τους είναι είτε η δέσμευση, είτε η εξουδετέρωση των ελευθέρων ριζών πρωτού εκείνες προκαλέσουν σοβαρές βλάβες στα βιομόρια του κυττάρου. Για τον λόγο αυτό δρουν έγκαιρα σε πρώιμα στάδια της οξειδωτικής διαδικασίας και προλαμβάνουν παρεμποδίζοντας την έναρξη των αλυσιδωτών αντιδράσεων εκείνων που καταλήγουν σε υπεροξείδωση των λιπιδίων, μεταλλάξεων στο γενετικό υλικό του κυττάρου (DNA) και οξειδώσεων πρωτεινών. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν: η βιταμίνη C (ασκορνικό οξύ), μία βιταμίνη με έντονη αναγωγική δράση που αντιδρά άμεσα με τις ρίζες υδροξυλίου και υπεροξειδίου προστατεύοντας με τον τρόπο αυτό, υδατοδιαλυτά συστατικά του κυτταροπλάσματος και του πλάσματος, η λιποδιαλυτή βιταμίνη Ε (α-τοκοφερόλη) που

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

ενωποιείται με τις κυτταρικές μεμβράνες με στόχο να προστατεύει τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα από την υπεροξείδωση και σημαντικά ένζυμα μεταξύ των οποίων είναι και η δισμουτάση του υπεροξειδίου, η οποία καταλύει τη μετατροπή του υπεροξειδίου του οξυγόνου (O_2^-) στη λιγότερο δραστική μορφή οξειδωτικής ένωσης, το υπεροξείδιο του υδρογόνου (H_2O_2), το οποίο κατακερματίζει η γλουταθειονική υπεροξειδάση σε συνεργασία με την καταλάση (147).

Στα δευτερογενή αντιοξειδωτικά ανήκουν ένζυμα που συμμετέχουν στην επιδιόρθωση του γενετικού υλικού μεταξύ των οποίων είναι οι γλυκοζυλάσες και η Πολυ-ADP-ριβόζη πολυμεράσης, πλούσιες σε κυστείνη μεταλλοθιονεΐνες που έχουν ως ρόλο τη δέσμευση των βαρρέων μετάλλων και προστασία από την οξειδωτική δράση και οι πρωτείνες περορεδοξίνες και θειρεδοξίνες με ρυθμιστική και αποτοξινωτική δράση που συμβάλλουν στην αποκατάσταση των πρωτεϊνών που έχουν οξειδωθεί. Λαμβάνοντας υπόψιν το μεγεθός τους μπορούν να καταταχθούν και με βάση αυτό σε αντιοξειδωτικά μικρού και μεγάλου μορίου (148). Τα αντιοξειδωτικά μικρού μορίου έχουν μικρό μέγεθος και ρόλος τους είναι να εξαλείφουν τις ενεργές μορφές οξυγόνου μέσω μιας διαδικασίας που λέγεται ριζική απομάκρυνση. Σε αυτή την κατηγορία ανήκουν η Βιταμίνη C, η Βιταμίνη E, τα καροτενοειδή και η γλουταθειόνη. Τα αντιοξειδωτικά μεγάλου μορίου έχουν μεγαλύτερο μέγεθος και ρόλος τους είναι να απορροφούν τις ενεργές μορφές οξυγόνου παρεμποδίζοντάς τες να προσβάλλουν άλλα πρωτεύοντα πρωτεϊνικά μόρια.

3.3.2 Ο ρόλος των αντιοξειδωτικών στον ανθρώπινο οργανισμό

Είναι γνωστό ότι τα αντιοξειδωτικά αποτελούν ενώσεις που κατέχουν αναντικατάστατο ρόλο στη ρύθμιση της οξειδωτικής ισορροπίας του οργανισμού των ανθρώπων, καθώς κύρια αρμοδιότητά τους είναι η προστασία των κυττάρων από τις επιβλαβείς επιδράσεις των ελεύθερων ριζών διαμέσου πολυάριθμων μηχανισμών. Οι αντιοξειδωτικές ενώσεις, όταν παράγονται σε φυσιολογικά πλαίσια, λειτουργούν ως ένας αμυντικός φραγμός έναντι της οξειδωτικής βλάβης, διότι αποτρέπουν την υπεροξείδωση των πρωτεινών και των λιπιδίων, αλλά και τις μεταλλάξεις στο γενετικό υλικό (DNA). Αυτή η ιδιότητα των αντιοξειδωτικών ουσιών επιβεβαιώθηκε στην έρευνα που δημοσιεύθηκε το έτος 2022 των μελετητών Losada-Barreiro et al, όπου παρατηρήθηκε ότι αντιοξειδωτικές ενώσεις και συγκεκριμένα η βιταμίνη E, η γλουταθειόνη και η βιταμίνη C, αλλά και τα ένζυμα καταλάση και δεσμουτάση του σουπεροξειδίου, είτε εξουδετερώνουν πλήρως τις ελεύθερες ρίζες, είτε επιβραδύνουν τη δράση τους προσπαθώντας με τον τρόπο αυτό να επαναφέρουν την οξειδοαναγωγική ισορροπία στο κύτταρο (149).

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

Κεφάλαιο 4. Βιταμίνη Ε

4.1 Ορισμός, χημική δομή και μορφές της Βιταμίνης Ε

Η βιταμίνη Ε είναι μία λιποδιαλυτή βιταμίνη, η οποία απαρτίζεται από δύο διαφορετικές οικογένειες λιποδιαλυτών αντιοξειδωτικών συνενζύμων με αντιοξειδωτικές δραστηριότητες, τις τοκοφερόλες και τις τοκοτριενόλες και συναντάται σε οκτώ χημικές μορφές (150). Οι μορφές αυτές είναι οι άλφα (α-), οι βήτα (β-), οι γάμα (γ-) και οι δέλτα (δ-) τοκοφερόλες και ομοίως οι άλφα (α-), οι βήτα (β-), οι γάμα (γ-) και οι δέλτα (δ-) τοκοτριενόλες που διαχωρίζονται λόγω των διαφορετικών επιπέδων δραστικότητας. Όλες οι προαναφερθείσες μορφές έχουν έναν δακτύλιο χρωμανίου με μια υδροξυλομάδα και μια υδρόφοβη πλευρική αλυσίδα. Η βιταμίνη Ε έχει ως βασικό ρόλο την προστασία των κυττάρων από την επιβλαβή δράση των ελευθέρων ριζών, αλλά έχει ενεργή συμμετοχή και στη βιοσύνθεση άλλων απαραίτητων ενώσεων του οργανισμού και είναι αναγκαία και για την κυτταρική αναπνοή των ιστών (151). Στον όρο Βιταμίνη Ε συμπεριλαμβάνονται δύο διαφορετικές οικογένειες ενώσεων, οι τοκοφερόλες και οι τοκοτριενόλες. Η κάθε ισομορφή από τις τοκοφερόλες και τις τοκοτριενόλες, διαφέρουν ως προς τον βαθμό μεθυλίωσης. Η πιο ισχυρή ενεργή ένωση της βιταμίνης Ε είναι η α-τοκοφερόλη, καθώς είναι η μόνη μορφή που εντοπίζεται στο πλάσμα των κυττάρων και υπάρχει στα τρόφιμα, αλλά και στα συμπληρώματα βιταμινών. Ωστόσο, οι τοκοτριενόλες περιέχουν ακόρεστες πλευρικές ομάδες που ενισχύουν την δραστικότητά τους συγκριτικά με τις τοκοφερόλες.

4.2 Ο ρόλος της βιταμίνης Ε

Ο κύριος ρόλος της βιταμίνης Ε είναι η αντιοξειδωτική της δράση (152). Η συγκεκριμένη βιταμίνη προσφέρει ένα ηλεκτρόνιο στις ελεύθερες ρίζες, με στόχο να τις σταθεροποιήσει και να παρεμποδίσει να συνεχιστεί η αλυσιδωτή αντίδραση της οξείδωσης, δηλαδή λειτουργεί ως καταπέλτης της σειράς αντιδράσεων. Αν η βιταμίνη Ε οξειδωθεί, τότε είτε ανακυκλώνεται προς την ενεργή βιταμίνη Ε (α-τοκοφερόλη) με την βοήθεια άλλων αντιοξειδωτικών (όπως του ασκορβικού οξέος), είτε αποβάλλεται από τον οργανισμό. Είναι γνωστό, ότι κύριος αποθηκευτικός χώρος μέσα στον ανθρώπινο οργανισμό για την βιταμίνη Ε αποτελεί ο λιπώδης ιστός και συνεπώς οι κυτταρικές μεμβράνες για τον λόγο αυτό, η βιταμίνη αυτή κατέχει ως ρόλο, την προστασία κυρίως των PUFAs, αλλά και των άλλων κυτταρικών λιπιδίων και των κυτταρικών μεμβρανών από την οξείδωση, ενώ παράλληλα προστατεύει εξίσου και της χαμηλής πυκνότητας

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

λιποπρωτείνες (LDL). Μία εξίσου σημαντική δράση της βιταμίνης Ε είναι η αντιπηκτική της δράση καθώς παρεμποδίζει τον σχηματισμό θρόμβων στο αίμα διαμέσου της δράσης των ελευθέρων ριζών, αλλά και σε μεγαλύτερο επίπεδο προστατεύει το ανοσοποιητικό σύστημα από οξείες λοιμώξεις και νόσους. Επιπλέον σε μια ακόμη κλινική μελέτη με δείγμα 20 υγιή άτομα που έλαβαν 800 IU βιταμίνης Ε σε ημερήσια βάση για το χρονικό διάστημα των πέντε εβδομάδων, καταγράφηκε αξιοσημείωτη μείωση της ενεργοποίησης αιμοπεταλίων βάσει βιοχημικών δεικτών χωρίς την εμφάνιση αιμορραγικών προβλημάτων. Επιπλέον όταν χορηγήθηκαν ταυτόχρονα αντιπηκτικά (fluindione) και δόσεις 500–1000 mg βιταμίνης Ε την ημέρα παρουσιάστηκε αύξηση του διεθνούς κανονικοποιημένου πηλίκου (International Normalized Ratio - INR) μίας μέτρησης αξιολόγησης της πήξης του αίματος, και παρουσιάστηκε αύξηση από ένα κόμμα τρία σε τρία κόμμα έξι (1,3 σε 3,6) αποκλειστικά και μόνο μέσω της αντιπηκτικής δράσης της βιταμίνης, χωρίς κάποιας περαιτέρω αλλαγής (153).

4.3 Πηγές βιταμίνης Ε

Είναι γνωστό ότι η βιταμίνη Ε ανήκει στην κατηγορία των λιποδιαλυτών βιταμινών, δηλαδή ο ανθρώπινος οργανισμός αδυνατεί να τη συνθέσει ενδογενώς και επομένως ο μόνος τρόπος πρόσληψης της είναι από τις διατροφικές πηγές (154). Η κατανόηση των βασικών πηγών της αποτελεί ζήτημα υψίστης σημασίας για να επιτευχθεί η διατροφική επάρκεια και να προληφθούν ασθένειες. Η βιταμίνη Ε εμπεριέχεται σε μεγάλο αριθμό τροφίμων, κυρίως φυτικής προέλευσης. Οι καλύτερες πηγές της είναι οι ξηροί καρποί, οι σπόροι, τα φυτικά έλαια, τα πράσινα φυλλώδη λαχανικά, αλλά και τα εμπλουτισμένα δημητριακά. Όμως, αν η συγκεκριμένη βιταμίνη εκτεθεί στο οξυγόνο, στο υπεριώδες φως, στη ζέστη και στα μέταλλα καταστρέφεται. Για το λόγω αυτό αν ζεσταθούν τροφές που την περιέχουν, μετά την θέρμανση δεν την περιέχουν, καθώς έχει καταστραφεί. Σύμφωνα με το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας (National Health Institute – NHI) μία από τις σημαντικότερες πηγές της βιταμίνης Ε τις αποτελούν τα φυτικά έλαια (155). Ειδικότερα, αναφέρεται ότι το έλαιο σιταριού μπορεί να περιέχει έως και 149 mg α-τοκοφερόλης στα 100gr του τροφίμου, το ηλιέλαιο μπορεί να περιέχει έως και 41,1 mg α-τοκοφερόλης στα 100gr του τροφίμου, ενώ το έλαιο σόγιας μπορεί να περιέχει έως και 8,2 mg α-τοκοφερόλης στα 100gr του τροφίμου. Συχνά, η χρήση των συγκεκριμένων ελαίων στη μαγειρική καλύπτει ποσοστό μεγαλύτερο του πενήντα επί τοις εκατό (50%) της ημερήσιας ανάγκης σε βιταμίνη Ε.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

Τα πράσινα φυλλώδη λαχανικά μπορεί να περιέχουν έως και 2,5 mg α-τοκοφερόλης στα 100gr του τροφίμου, το μπρόκολο μπορεί να περιέχει έως και 1,5 mg α-τοκοφερόλης στα 100gr του τροφίμου και το avocado μπορεί να περιέχει έως και 2,1 mg α-τοκοφερόλης στα 100gr του τροφίμου. Όσον αφορά τα φρούτα, το ακτινίδιο μπορεί να περιέχει έως και 2 mg α-τοκοφερόλης στα 100gr του τροφίμου, το mango μπορεί να περιέχει έως και 0,5 mg α-τοκοφερόλης στα 100gr του τροφίμου, η μπανάνα όπως και το ρόδι μπορούν να περιέχουν έως και 0,4 mg α-τοκοφερόλης στα 100gr του τροφίμου. Αξίζει να αναφερθεί ότι σε μία έρευνα των μελετητών Turkiewicz et al που έλαβε χώρα το έτος 2020 και στην οποία αναλύθηκαν δεκαεννέα ποικιλίες του φρούτου Chaenomeles (ιαπωνικά κυδώνια), εντοπίστηκε βιταμίνη Ε σε ποσότητα από 1.8 έως 3.9 mg στα 100 g νωπού καρπού, εύρημα που αναδεικνύει τις έως και σήμερα άγνωστες φυτικές πηγές της βιταμίνης. Για την ομάδα των δημητριακών και των εμπλουτισμένων τροφίμων με βάση τα ευρήματα της έρευνας του μελετητή Shahidi et al που δημοσιοποιήθηκε το έτος 2021, τα δημητριακά ολικής αλέσεως μπορούν να περιέχουν έως και 6,5 mg α-τοκοφερόλης στα 100gr δημητριακού (155). Ωστόσο, πολλά δημητριακά είναι εμπλουτισμένα με συνθετική βιταμίνη Ε (DL-α-τοκοφερόλη) και η περιεκτικότητά τους σε αυτή μπορεί να φτάσει έως και 15mg στα 100gr δημητριακού.

Η βιταμίνη Ε δεν έχει βρεθεί να έχει υψηλή περιεκτικότητα σε ζωικές πηγές, μεταξύ των οποίων είναι το κρέας, το αυγό και το ψάρι. Την συγκεκριμένη πληροφορία επιβεβαιώνει και η έρευνα των Pogorzelska-Nowicka et al, η οποία διεξήχθη το έτος 2018 και αναφέρει ότι το συκώτι βοδινού περιέχει 1.6 mg α-τοκοφερόλης στα 100 g κρέατος, το αυγό ολόκληρο περιέχει 1mg α-τοκοφερόλης και ο σολομός περιέχει 1,1mg α-τοκοφερόλης στα 100 g. Επιπροσθέτως έχει εντοπιστεί σύμφωνα με τη μελέτη των Szymańska et al του έτους 2018, πως ορισμένα μικροάλγη η Chlorella, η οποία αποτελεί είδος φυκιού και η Spirulina, η οποία αποτελεί και αυτή ένα άλλο είδος φυκιού, περιέχουν έως και 12 mg βιταμίνης Ε ανά 100 g ξηρής βιομάζας. Επομένως, πλούσιες διατροφικές πηγές της βιταμίνης Ε αποτελούν τα φυτικά έλαια, οι σπόροι και οι ξηροί καρποί και τα εμπλουτισμένα τρόφιμα και μικροάλγοι (156). Όμως εκτός από την περιεκτικότητα σε ένα τρόφιμο της βιταμίνης, σημαντικό ρόλο παίζει και η βιοδιαθεσιμότητά της, δηλαδή τον ρυθμό απορρόφησης της βιταμίνης από το έντερο και στη συνέχεια στην ικανότητα του σώματος να την χρησιμοποιήσει. Λαμβάνοντας υπόψιν την ανασκόπηση των Zaaboul & Liu (2022), η βιοδιαθεσιμότητα της βιταμίνης Ε αυξάνεται όταν συνοδεύονται τα ρόφημα που είναι πλούσια σε περιεκτικότητα από αυτή με λιπαρές ουσίες στο ίδιο γεύμα (157).

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

Κεφάλαιο 5. Χημειοπροληπτική και αντικαρκινική δυναμική της βιταμίνης Ε

5.1 Αλληλεπιδράσεις γονιδίων - διατροφής στον καρκίνο του μαστού

Η διατροφή δεν αποτυπώνει απλώς την πρόσληψη θρεπτικών συστατικών και ενέργειας, αλλά αποτελεί και έναν σπουδαίο ρυθμιστή της γονιδιακής έκφρασης και της λειτουργίας των κυττάρων (158). Τα τελευταία χρόνια την προσοχή της επιστημονικής κοινότητας έχουν κεντρίσει δύο σύγχρονες επιστήμες: Η διατροφογενωμική (Nutrigenomics) και η διατροφογενετική (Nutrigenetics), οι οποίες αποτελούν τους δύο βασικούς πυλώνες της εξατομικευμένης διατροφής και παρέμβασης και έχουν ως βασικό σκοπό την πρόληψη, αλλά και την έγκαιρη και ορθή διαχείριση χρόνιων νοσημάτων στα οποία ανήκει και ο καρκίνος, τα καρδιαγγειακά νοσήματα, αλλά και οι μεταβολικές διαταραχές. Η επιστημονική προσήλωση σε αυτές τις δύο επιστήμες δεν είναι καθόλου τυχαία. Επιλέχθηκαν καθώς με γνώμονα αυτές μπορεί να διερευνηθεί η αλληλεπίδραση γονιδίων και διατροφικών στοιχείων για ποικίλες παθογένειες που μαστίζουν τις σύγχρονες κοινωνίες και δεν αντιμετωπίζονται έως και σήμερα αποτελεσματικά.

Η διατροφογενωμική (Nutrigenomics) αποτελεί έναν κλάδο όπου μελετώνται οι τρόποι που τα θρεπτικά συστατικά και συγκεκριμένα τρόφιμα συσχετίζονται και επηρεάζουν την έκφραση γονιδίων. Βασικό δηλαδή αντικείμενο μελέτης αποτελεί ο τρόπος με τον οποίο διαμορφώνεται το μεταγραφικό προφίλ είτε ενός κυττάρου είτε ενός κυτταρικού ιστού ως απόκριση σε διατροφικά ερεθίσματα. Επομένως, η διατροφογενωμική (Nutrigenomics) μελετά τη γενετική ρύθμιση από συστατικά τροφών μέσω των μοριακών μηχανισμών της μεταγραφής των γονιδίων, της ρύθμισης σηματοδοτικών μονοπατιών (signal transduction), αλλά και της επίδρασης στην επιγενετική. Από την άλλη πλευρά η διατροφογενετική (Nutrigenetics) μελετά τον τρόπο που γίνονται οι πολυμορφισμοί ενός ανθρώπου επηρεάζουν με την σειρά τους την αντίδρασή του οργανισμού του σε συγκεκριμένα είτε θρεπτικά συστατικά είτε διατροφικά σχήματα. Ο συγκεκριμένος επιστημονικός τομέας καταγράφει και διερευνά τις γενετικές διαφορές που αφορούν την απορρόφηση, μεταβολισμό, αλλά και τη δράση των θρεπτικών ουσιών. Η επιστήμη τόσο της διατροφογενωμικής, όσο και η επιστήμη της διατροφογενετικής έχουν ένα ευρύ φάσμα εφαρμογών που απαρτίζεται από την πρόληψη χρόνιων νοσημάτων, τη δημιουργία εξατομικευμένων διατροφικών πλάνων, το σχεδιασμό της κατάλληλης παιδιατρικής και γηριατρικής φροντίδας, αλλά και των παρεμβάσεων σε ογκολογικούς ασθενείς όπου συγκεκριμένα διατροφικά στοιχεία, μεταξύ των οποίων είναι και η βιταμίνη Ε, έχουν τη δυνατότητα να τροποποιήσουν την έκφραση των ογκοκατασταλτικών γονιδίων ή ακόμα και να

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

επηρεάσουν μονοπάτια απόπτωσης (159). Η πλήρης αντίληψη των μοριακών αλληλεπιδράσεων μεταξύ του ανθρώπινου γονιδιώματος και των θρεπτικών συστατικών αποτελεί τον θεμέλιο λίθο για τη διαμόρφωση στοχευμένων διατροφικών παρεμβάσεων, ώστε να αναπτυχθεί η πρόληψη και η θεραπεία σοβαρών και χρόνιων νοσημάτωνσυμπεριλαμβανομένου και του καρκίνου του μαστού. Η λιποδιαλυτή βιταμίνη Ε κατέχει σημαντικό ρόλο στην έκφραση γονιδίων και στα αντιοξειδωτικά μονοπάτια και για αυτό τον λόγο αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα διατροφικά στοιχεία που μελετώνται στους κλάδους της διατροφογενετικής και της διατροφογενωμικής.

5.2 Μοριακή δράση της βιταμίνης Ε σε κυτταρικό επίπεδο

Η βιταμίνη Ε αποτελεί παράγοντα κλειδί στη χημειοπρόληψη, καθώς με βάση αποτελέσματα ερευνών που έχουν διεξαχθεί συνδέεται με τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης ορισμένων καρκινικών τύπων με σημαντικά ευρήματα για τον μαστικό καρκίνο (160). Οι ισομορφές της, δηλαδή οι τοκοφερόλες και οι τοκοτριενόλες, κατηγορίες με διαφορετική χημική δομή και αντιοξειδωτική δραστικότητα προστατεύουν τα κύτταρα από οξειδωτική βλάβη, περιορίζουν τις μεταλλάξεις και ρυθμίζουν το μικροπεριβάλλον του όγκου, παρεμβαίνοντας στη διαδικασία της καρκινογένεσης. Επομένως η επίδρασή της βασίζεται τόσο στις αντιοξειδωτικές της ιδιότητες όσο και στην αλληλεπίδρασή της με γενετικούς μηχανισμούς που συμμετέχουν στην εξέλιξη του όγκου.

Ένα από τα δύο μέλη που ανήκουν στην οικογένεια της βιταμίνης Ε οι τοκοτριενόλες,οι οποίες βάσει πρόσφατων ερευνών έχει αποδειχθεί ότι έχουν σημαντική αντικαρκινική, αντιοξειδωτική και αντιφλεγμονώδη δράση τόσο σε κυτταρικό και μοριακό επίπεδο. Μία από τις ισομορφές των τοκοτριενολών και πιο συγκεκριμένα η γ-τοκοτριενόλη καταγράφει σημαντική αντικαρκινική δράση, ιδιαίτερα σε επιθετικούς τύπους καρκίνου του μαστού. Σε μία έρευνα των μελετητών Marelli et al που δημοσιεύτηκε το έτος 2018 σε καρκινικά κύτταρα που εντοπίζονται στο μαστό τύπου MDA-MB-231, τα οποία είναι ένα τύπος ανθρώπινων καρκινικών κυττάρων με προέλευση μεταστατικό καρκίνωμα του μαστού, την πιο επιθετική μορφή κακοήθειας που παρουσίαζει και χαμηλά ποσοστά ανταπόκρισης σε συμβατικές θεραπείες εκτέθηκαν σε γ-τοκοτριενόλη και καταγράφηκαν σημαντικά ευρήματα (161). Σε συγκεντρώσεις δέκα έως είκοσι μM γ-τοκοτριενόλης για χρονικό διάστημα σαράντα οκτώ ωρών εντοπίστηκε ότι μειώθηκε η βιωσιμότητα του συγκεκριμένου μεταστατικού τύπου κυττάρων σε ποσοστό εβδομήντα επί τοις εκατό (70%), γεγονός που επικυροποιεί την αντικαρκινική της δράση. Η δράση της αποδόθηκε

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

στην αναστολή της σύνθεσης χοληστερόλης διαμέσου του ενζύμου HMG-CoA αναγωγάση, το οποίο κατέχει καίριο ρόλο στη δημιουργία κυτταρικών μεμβρανών σε πολλαπλασιαζόμενα καρκινικά κύτταρα και στην αναστολή ενεργοποίησης της ομάδας πρωτεϊνών NF-κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) οι οποίες κατέχουν κεντρικό ρόλο στη ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης μειώνοντας παράλληλα την έκφραση αντι-αποπτωτικών γονιδίων. Με τους τρόπους η γ-τοκοτριενόλη αναστέλλει βασικούς μηχανισμούς επιβίωσης των καρκινικών κυττάρων, έχοντας ως περισσότερο πιθανές μεθόδους την επαγωγή οξειδωτικού στρες, την διαταραχή της κυκλοφορίας του κυττάρου και την ενεργοποίηση μορίων που προάγουν την κυτταρική νέκρωση.

Από την άλλη πλευρά και οι κατηγορία των τοκοφερολών έχει μελετηθεί σε μεγάλο βαθμό. Όλες οι τοκοφερόλες παρουσιάζουν υψηλή αντιοξειδωτική, αντιφλεγμονώδη και αντικαρκινική δράση στο κυτταρικό επίπεδο (162). Εξαιτίας της χημικής δομής που έχουν δύνανται να προσφέρουν άτομα υδρογόνου με σκοπό να εξουδετερώσουν ελεύθερες ρίζες και να προστατεύσουν έτσι τις λιπιδικής φύσεως μεμβράνες από την υπεροξείδωση. Επιπλέον, έρευνες παρουσίασαν ότι η α-τοκοφερόλη με την παρουσία της σε κυτταρικό περιβάλλον ενισχύει την ενδοκυτταρική αντιοξειδωτική άμυνα μέσω ενεργοποίησης της οδού Nrf2. Ειδικότερα σε in vitro και in vivo μελέτες, μία εκ των οποίων είναι και η μελέτη των ερευνητών Xu et al που δημοσιεύθηκε το έτος 2017, η α-τοκοφερόλη αύξησε την έκφραση σημαντικών ενζύμων όπως η υπεροξειδική δισμουτάση (SOD), η γλουταθειόνη-S-τρανσφεράση (GST) και η αιμοοξυγενάση-1 (HO-1) ενέργεια που συνέβαλε στην καθοριστική μείωση του οξειδωτικού φορτίου στα καρκινικά κύτταρα, αλλά και στην πρόληψη της οξειδωτικής βλάβης του γενετικού υλικού (DNA) (163).

5.3 Γονιδιακοί Πολυμορφισμοί και Εξατομικευμένη Απόκριση στη Βιταμίνη Ε

Υπάρχουν πολλοί πολυμορφισμοί σε γονίδια που συνδέονται με το οξειδωτικό στρες, καθώς και τον μεταβολισμό της βιταμίνης Ε (164). Στο γονίδιο NOS3 έχουν καταγραφεί ορισμένοι πολυμορφισμοί, οι οποίοι αλληλεπιδρούν με την βιταμίνη Ε όταν προσλαμβάνεται στον οργανισμό και τροποποιούν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Σε μία σημαντική μελέτη των ερευνητών Kang, Lee & Shin η οποία δημοσιεύθηκε το έτος 2021 καταγράφηκε ότι οι πολυμορφισμοί του γονιδίου NOS3 (ενδοθηλιακής νιτρικής οξειδάσης) στις θέσεις −786T > C και 894G > T έχουν συνδεθεί με αλλαγές στην ατομική ευαισθησία για μαστικό καρκίνο και ειδικά στις περιπτώσεις που εξετάζεται η αλληλεπίδρασή τους με βιταμίνες και πιο συγκεκριμένα με τη

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

βιταμίνη Ε. Σύμφωνα και με το άρθρο των μελετητών Cervantes and Ulatowski που δημοσιεύτηκε το έτος 2017, έχουν εντοπιστεί πολυμορφισμοί στο γονίδιο TTPA, το οποίο μεταφέρει την α-τοκοφερόλη στους ιστούς, αλλά και στο ήπαρ και που σχετίστηκαν με διακυμάνσεις στα επίπεδα της βιταμίνης Ε στο πλάσμα του αίματος και με διαφοροποιημένες βιολογικές ανταποκρίσεις είτε στη πρόληψη, είτε σε θεραπευτικά σχήματα. Με βάση και ένα ακόμη επιστημονικό άρθρο του μελετητή Zing, το 2012 εντοπίστηκαν και καταγράφηκαν και πολυμορφισμοί στο γονίδιο CD36, το οποίο συμμετέχει δραστικά στην ενδοκυτταρική ρύθμιση και πρόσληψη λιποδιαλυτών μορίων, μεταξύ των οποίων είναι η βιταμίνη Ε και ο πολυμορφισμός αυτός συνδέθηκε με μεταβολές στη βιοδιαθεσιμότητα βιταμίνης Ε, σε ποσοστά διακύμανσης διαφοράς από τριάντα έως σαράντα επί τοις εκατό (30-40%), με μικρότερη διαθεσιμότητα να έχουν οι φορείς των αλληλόμορφων, καθώς και στην έκφραση γονιδίων σχετιζόμενων με τον καρκίνο του μαστού. Μελέτες επίσης έδειξαν ότι πολυμορφισμοί συγκεκριμένου τύπου που εντοπίστηκαν στο γονίδιο CYP4F2, το οποίο κωδικοποιεί το κυριότερο ένζυμο που είναι υπεύθυνο για τον έλεγχο της βιοδιαθεσιμότητας της βιταμίνης Ε, ευθύνονται για μεταβολικές διαφορές στη διάσπαση της συγκεκριμένης βιταμίνης και επηρεάζουν έτσι και την συγκέντρωση της α-τοκοφερόλης στον ορό του αίματος (165).

5.4 Συμπεράσματα

Η βιβλιογραφία έως και σήμερα υποστηρίζει ότι η βιταμίνη Ε δύνανται να μειώσει την έκφραση γονιδίων που προάγουν την διαίρεση των κυττάρων, αλλά και να ενισχύσει την έκφραση γονιδίων εκείνων τα οποία σχετίζονται με την κυτταρική απόπτωση, καθώς και να καταστείλει καίρια μονοπάτια φλεγμονής (166). Επιπροσθέτως, η ενεργοποίηση γονιδιακών άξονων αντιοξειδωτικής φύσεως από τη συγκεκριμένη βιταμίνη οδηγεί στη μείωση του οξειδωτικού στρες και προστατεύει από βλάβες που προέρχονται από μεταλλάξεις στο γενετικό υλικό (DNA), βλάβες σημαντικές για την δημιουργία όγκων (167). Οι γονιδιακοί πολυμορφισμοί που υπάρχουν σε γονίδια που κωδικοποιούν ένζυμα μεταβολισμού και μεταφοράς της βιταμίνης Ε, αποτελούν το αίτιο διαφοροποίησης της ατομικής ανταπόκριση και παράλληλα ενισχύουν την προοπτική εξατομικευμένης χημειοπροφύλαξης (168). Παράλληλα, επιστημονικές προσπάθειες διερευνούν τις διαφορετικές μορφές βιταμίνης, τον τρόπο χορήγησής τους και στην κάθε περίπτωση την ποιότητα της δράσης τους αξιολογώντας τα αποτελέσματα που επιφέρουν, ώστε να βρεθεί η κατάλληλη δόση για κάθε θεραπευτικό σχήμα, λαμβάνοντας πάντοτε υπόψη τη βιοδιαθεσιμότητα και τη συνεργιστική δράση της βιταμίνης (169).

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

Κεφάλαιο 6. Ειδικό μέρος

6.1 Σκοπός

Η παρούσα συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση έχει ως στόχο τη διερεύνηση των αλληλεπιδράσεων γονιδίων με την πρόσληψη βιταμίνης Ε και την επίδραση αυτών στον καρκίνο του μαστού. Πιο συγκεκριμένα, διερευνάται ο τρόπος βάσει του οποίου η βιταμίνη Ε επηρεάζει τη ρύθμιση των γονιδίων που παρουσιάζουν συσχέτιση με τη διήθηση, τον πολλαπλασιασμό και την απόπτωση των καρκινικών κυττάρων του μαστού, καθώς και οι επιπτώσεις των γονιδιακών πολυμορφισμών στην απόκριση χορήγησης βιταμίνης Ε σε ατομικό επίπεδο όσον αφορά τον καρκίνο του μαστού.

6.2 Μεθοδολογία της Ανασκόπησης

Η συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση πραγματοποιήθηκε με αναζήτηση στις διεθνείς και επιστημονικές βάσεις δεδομένων PubMed, Google Scholar και Cochrane library. Κατά τη διαδικασία της αναζήτησης έγινε χρήση λέξεων-κλειδιών όπως "Vitamin E", "breast cancer", "gene regulation", "gene polymorphisms", "vitamins", "antioxidants", "polymorphisms", "cancer types", "risk factors", "tocopherols", "tocotrienols". Επιλέχθηκαν άρθρα που δημοσιεύθηκαν την χρονική περίοδο από το έτος 2010 έως το έτος 2025, αποκλειστικά στην αγγλική γλώσσα. Απορρίφθηκαν άλλες ανασκοπήσεις, συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις, ενώ επιλέχθηκαν αποκλειστικά πρωτογενείς μελέτες (τυχαιοποιημένες μελέτες, μελέτες περίπτωσης, κλινικές δοκιμές κ.λπ.). Αναζητήθηκαν μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ανθρώπους, ζώα αλλά και στο εργαστηριακό περιβάλλον (in vitro).

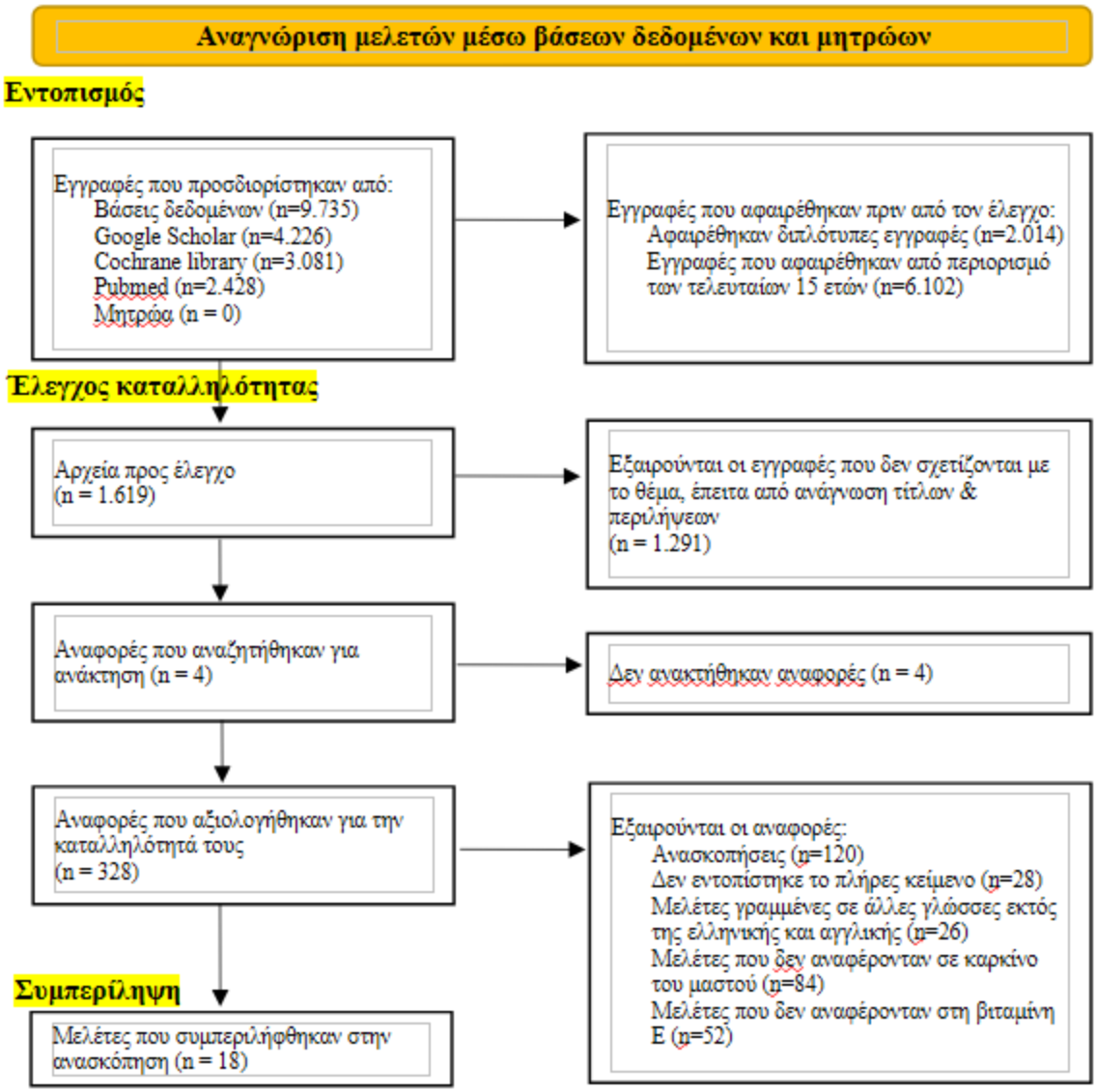
6.2.1 Κριτήρια επιλογής και αποκλεισμού μελετών

- Πρωτογενείς μελέτες (τυχαιοποιημένες, παρατήρησης, περίπτωσης ή ασθενών-μαρτύρων και κλινικές δοκιμές)
- Πληθυσμός μελετών: άνθρωποι, ζώα ή κύτταρα σε μελέτες *in vitro*
- Έκβαση των μελετών: αλληλεπίδραση των γονιδίων (πολυμορφισμός) με την πρόσληψη της βιταμίνης Ε και επίδραση στον καρκίνο του μαστού
- Άρθρα αποκλειστικά στην αγγλική γλώσσα
- Δημοσιεύσεις μεταξύ των ετών 2010-2025

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

6.2.2 Διάγραμμα ροής

PRISMA 2020 flow diagram for systematic reviews which included searches of databases & registers



Source: Page MJ, et al. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.

This work is licensed under CC BY 4.0. To view a copy of this license, visit https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

6.3 Αποτελέσματα

Στη συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν 18 μελέτες. Οι μελέτες αυτές εμφάνισαν ετερογένεια τόσο στο μέγεθος των δειγμάτων (ένα μόνο άτομο ή μεγαλύτεροι πληθυσμοί μελέτης) όσο και στο είδος των μελετών (τυχαιοποιημένες μελέτες, κλινικές δοκιμές, μελέτες περίπτωσης). Ετερογένεια παρουσιάστηκε επίσης στο είδος του πληθυσμού που χρησιμοποιήθηκε στις μελέτες, συμπεριλαμβανομένων μελετών που πραγματοποιήθηκαν σε ζώα, σε ανθρώπους ή στο εργαστήριο, όπως επίσης και στη μορφή πρόσληψης της βιταμίνης Ε, π.χ. μέσω διατροφής, σε μορφή γέλης ή υποθέτων.

Πίνακας 1. Μελέτες σε ζώα

Συγγραφέας, έτος	**Είδος μελέτης**	**Είδος πληθυσμού**	**Γονίδια και στοιχεία γενετικής**	**Τρόπος πρόσληψης βιτ. Ε**	**Αποτελέσματα**
1. Smolarek et al., 2012	Τυχαιοποιημένη μελέτη	56 θηλυκά διαγονιδιακά ποντίκια (n=28 δίαιτα με τοκοφερόλες & n=28 ελέγχου) 60 θηλυκοί αρουραίοι (n=30 δίαιτα με τοκοφερόλες & n=30 ελέγχου)	Μελέτη καρκινογένεσης που προκαλείται από τον HER2	Μέσω διατροφής	↓ κινδύνου καρκίνου Οι δ- και οι γ-τοκοφερόλες, είναι πολλά υποσχόμενοι παράγοντες για πρόληψη του ορμονοεξαρτώμενου καρκίνου του μαστού
2. Smolarek et al., 2013	Κλινική δοκιμή	Θηλυκοί αρουραίοι στους οποίους εμφυτεύτηκαν υποδορίως σφαιρίδια Ε2 παρατεταμένης αποδέσμευσης και τους χορηγήθηκε διαιτητική δόση γ-TmT 0,3% ή 0,5% για 2 ή 10 εβδομάδες	Ευαισθησία στην 17β-οιστραδιόλη (Ε2) για πρόκληση υπερπλασίας και νεοπλασίας μαστού	Υποδόρια σφαιρίδια Ε2 παρατεταμένης αποδέσμευσης & δίαιτα γ-TmT 0,3% ή 0,5%	↓ κινδύνου καρκίνου Η γ-TmT είναι ένας πολλά υποσχόμενος παράγοντας για πρόληψη καρκίνου του μαστού
3. Das Gupta et al., 2015	Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή	Θηλυκοί αρουραίοι (n=30 δίαιτα με τοκοφερόλη και n=30 ελέγχου)	Αύξηση έκφρασης CYP1A1 και PPARγ, διέγερση αντιοξ/τικής απόκρισης που εξαρτάται από Nrf2	Υποδόρια Ε2 & δίαιτα γ-TmT 0,3% ή 0,5%	Η γ-TmT αποτελεσμ/κός παράγοντας για πρόληψη και θεραπεία καρκίνου μαστού που προκαλείται από Ε2
4.Das Gupta et al., 2014	Κλινική δοκιμή	Θηλυκοί αρουραίοι που έλαβαν εμφυτεύματα 17β-οιστραδιόλης (Ε2) και διαφορετικές δόσεις (0%, 0,05%, 0,1%, 0,3% και 0,5%) δίαιτας γTmT	Αύξηση αντιοξ/τικής απόκρισης που εξαρτάται από Nrf2	Υποδόρια Ε2 & δίαιτα γ-TmT	Η γ-TmT ↑ επίπεδα τοκοφερολών & μεταβολιτών στον ορό και μαστικούς αδένες & ↓ οξειδωτικό στρες
5.Bak et al., 2017	Κλινική δοκιμή	Ποντίκια στα οποία εμφυτεύτηκαν σφαιρίδια οιστρογόνων και χορηγήθηκαν δίαιτες που περιείχαν 0,2% α-,	Κυκλίνη D1, c-Myc, TFF/pS2, καθεψίνη D & υποδοχέας προγεστερόνης σε κύτταρα MCF-7	Έγχυση κυττάρων MCF-7 & δίαιτα με τοκοφερόλες	γ- και δ-τοκοφερόλες αποτελεσματικοί για πρόληψη & θεραπεία καρκίνου μαστού

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

		γ-, δ-τοκοφερόλη ή γ-TmT για 5 εβδομάδες			
6. Das Gupta et al., 2017	Κλινική δοκιμή	Θηλυκοί αρουραίοι ACI έλαβαν εμφυτεύματα 17β-οιστραδιόλης (E2) και δίαιτα 0,2% α-T, δ-T, γ-T ή γ-TmT για 30 εβδομάδες	Ανάλυση RNA έδειξε αλλαγή στη γονιδιακή έκφραση	Υποδόρια E2 και δίαιτα με γ-TmT	Η δ-T και η γ-T συμβάλλουν στην πρόληψη καρκίνου μαστού

Η τοκοφερόλη, μέλος της οικογένειας της βιταμίνης Ε, αποτελείται από τέσσερις μορφές που ονομάζονται α, β, γ και δ. Αρκετές μεγάλες μελέτες πρόληψης του καρκίνου με α-τοκοφερόλη δεν έχουν αναφέρει ευεργετικά αποτελέσματα, αλλά πρόσφατες εργαστηριακές μελέτες έχουν υποδείξει ότι η δ- και γ-τοκοφερόλη μπορεί να είναι πιο αποτελεσματική. Σε δύο διαφορετικά ζωικά μοντέλα καρκίνου του μαστού στη μελέτη των **Smolarek et al. (2012),** (170) οι χημειοπροληπτικές δράσεις των μεμονωμένων τοκοφερολών αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας δίαιτες που περιείχαν 0,3% τοκοφερόλη (α-, δ- ή γ-) ή 0,3% μείγματος πλούσιου σε γ-τοκοφερόλη (γ-TmT). Αν και η χορήγηση τοκοφερολών δεν εμπόδισε την καρκινογένεση που προκαλείται από τον υποδοχέα 2 του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (HER2/neu), οι δ- και γ-τοκοφερόλες ανέστειλαν την ορμονοεξαρτώμενη καρκινογένεση του μαστού σε θηλυκούς αρουραίους Sprague-Dawley που έλαβαν θεραπεία με N-μεθυλ-N-νιτροζουρία (NMU). Οι αρουραίοι που έλαβαν θεραπεία με NMU εμφάνισαν μέσο φορτίο όγκου 10,6 ± 0,8 g στην ομάδα ελέγχου στις 11 εβδομάδες, ενώ η χορήγηση δ- και γ-τοκοφερολών μέσω της διατροφής μείωσε σημαντικά το φορτίο όγκου σε 7,2 ± 0,8 g ($P < 0,01$) και 7,1 ± 0,7 g ($P < 0,01$), αντίστοιχα. Η πολλαπλότητα του όγκου μειώθηκε επίσης στις ομάδες θεραπείας με δ- και γ-τοκοφερόλη κατά 42% ($P < 0,001$) και 32% ($P < 0,01$), αντίστοιχα. Αντίθετα, η α-τοκοφερόλη δεν μείωσε το φορτίο ή την πολλαπλότητα του όγκου. Στους όγκους του μαστού, τα επίπεδα πρωτεΐνης των προαποπτωτικών δεικτών (BAX, διασπασμένη κασπάση-9, διασπασμένη κασπάση-3, διασπασμένη PARP) αυξήθηκαν, ενώ οι αντιαποπτωτικοί δείκτες (Bcl-2, XIAP) αναστέλλονταν από τη δ-τοκοφερόλη, τη γ-τοκοφερόλη και τη γ-TmT. Επιπλέον, οι δείκτες πολλαπλασιασμού των κυττάρων (PCNA, PKCα), επιβίωσης (PPAR-γ, PTEN, φωσφο-Akt) και κυτταρικού κύκλου (p53, p21) επηρεάστηκαν από τις δ- και γ-τοκοφερόλες. Τόσο οι δ- όσο και οι γ-τοκοφερόλες, αλλά όχι η α-τοκοφερόλη, φαίνεται να είναι πολλά υποσχόμενοι παράγοντες για την πρόληψη του ορμονοεξαρτώμενου καρκίνου του μαστού. Πιο αναλυτικά, θηλυκά διαγονιδιακά ποντίκια MMTV/ErbB2/neu ηλικίας 6-7 εβδομάδων αγοράστηκαν από το Jackson Laboratory (Bar Harbor,

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

ΜΕ). Σε ηλικία 12 εβδομάδων, τα ποντίκια έλαβαν δίαιτα ελέγχου AIN-93M ή δίαιτες AIN-93M που περιείχαν 0,3% τοκοφερόλες (α-, δ-, γ- ή γ-TmT) (n= 28 ανά ομάδα). Το σωματικό βάρος και το μέγεθος του όγκου κάθε ζώου μετρήθηκαν εβδομαδιαίως. Τα ποντίκια θυσιάστηκαν σε ηλικία 55 εβδομάδων και οι όγκοι ζυγίστηκαν κατά τη νεκροψία. Οι μαστικοί αδένες, οι όγκοι του μαστού και οι πνεύμονες αποθηκεύτηκαν για περαιτέρω αναλύσεις. Ο ορός συλλέχθηκε μετά από φυγοκέντρηση δειγμάτων πηγμένου αίματος. Παράλληλα, θηλυκοί αρουραίοι Sprague-Dawley αγοράστηκαν από την Taconic Farms (Hudson, NY) και υποβλήθηκαν σε αγωγή με μία μόνο ενδοπεριτοναϊκή ένεση του καρκινογόνου NMU (50 mg/kg σωματικού βάρους) σε ηλικία 21 ± 1 ημερών. Μία εβδομάδα μετά την ένεση με NMU, οι αρουραίοι τράφηκαν με δίαιτα ελέγχου AIN-93M ή δίαιτες AIN-93M που περιείχαν 0,3% τοκοφερόλες (α-, δ-, γ- ή γ-TmT) (n=30 ανά ομάδα). Το σωματικό βάρος και ο όγκος του όγκου μετρήθηκαν εβδομαδιαίως. Οι αρουραίοι θυσιάστηκαν 11 εβδομάδες μετά την ένεση με NMU. Οι μαστικοί αδένες και οι όγκοι του μαστού συλλέχθηκαν, σταθεροποιήθηκαν σε φορμόλη 10% και μεταφέρθηκαν σε αιθανόλη 70% ή καταψύχθηκαν στιγμιαία και αποθηκεύτηκαν στους -80°C. Το αίμα συλλέχθηκε με καρδιακή παρακέντηση αμέσως πριν από τη νεκροψία. Ο ορός παρασκευάστηκε και αποθηκεύτηκε στους -80°C. Όλες οι μελέτες σε ζώα πραγματοποιήθηκαν σύμφωνα με ένα πρωτόκολλο εγκεκριμένο από το ίδρυμα.

Προηγούμενες κλινικές και επιδημιολογικές μελέτες της βιταμίνης Ε έχουν χρησιμοποιήσει κυρίως α-τοκοφερόλη για την πρόληψη του καρκίνου. Ωστόσο, η γ-τοκοφερόλη έχει επιδείξει μεγαλύτερη αντιφλεγμονώδη και αντικαρκινική δράση από την α-τοκοφερόλη σε διάφορα ζωικά μοντέλα καρκίνου. Μελέτη των **Smolarek et al. (2013)** (171) αξιολόγησε τις πιθανές χημειοπροληπτικές δράσεις ενός μείγματος τοκοφερόλης που περιείχε 58% γ-τοκοφερόλη (γ-TmT) σε ένα καθιερωμένο μοντέλο καρκινογένεσης μαστού σε τρωκτικά. Χρησιμοποιήθηκαν θηλυκοί αρουραίοι ACI λόγω της ευαισθησίας τους στην 17β-οιστραδιόλη (Ε2) για την πρόκληση υπερπλασίας και νεοπλασίας μαστού. Στους αρουραίους εμφυτεύτηκαν υποδορίως σφαιρίδια Ε2 παρατεταμένης αποδέσμευσης και τους χορηγήθηκε διαιτητική δόση γ-TmT 0,3% ή 0,5% για 2 ή 10 εβδομάδες. Τα επίπεδα Ε2 στον ορό μειώθηκαν σημαντικά με τη θεραπεία με 0,5% γ-TmT. Τα επίπεδα φλεγμονωδών δεικτών στον ορό, προσταγλανδίνη Ε2 και 8-ισοπροστάνιο, καταστάλθηκαν με τη θεραπεία με γ-TmT. Η ιστολογική εξέταση των μαστικών αδένων έδειξε ενδείξεις επιθηλιακής υπερπλασίας σε αρουραίους που έλαβαν θεραπεία με Ε2. Η ανοσοϊστοχημική ανάλυση των μαστικών αδένων αποκάλυψε μείωση στο πυρηνικό αντιγόνο των πολλαπλασιαστικών κυττάρων (PCNA), την κυκλοοξυγενάση-2 (COX-2) και τον υποδοχέα οιστρογόνων α (ERα), ενώ υπήρξε αύξηση στην διασπασμένη κασπάση 3, τον υποδοχέα γ που

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

ενεργοποιείται από τον πολλαπλασιαστή των περοξυσωμάτων (PPARγ) και τον πυρηνικό παράγοντα (προερχόμενο από ερυθροειδή 2)-like 2 (Nrf2) σε αρουραίους που έλαβαν θεραπεία με γ-TmT. Επιπλέον, η θεραπεία με γ-TmT είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της έκφρασης του mRNA του ERα, ενώ τα επίπεδα mRNA των ERβ και PPARγ αυξήθηκαν. Συμπερασματικά, η γ-TmT αποδείχθηκε ότι καταστέλλει τους φλεγμονώδεις δείκτες, αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων που προκαλείται από E2 και αυξάνει την έκφραση των PPARγ και Nrf2 στην υπερπλασία των μαστών, υποδηλώνοντας ότι η γ-TmT μπορεί να είναι ένας πολλά υποσχόμενος παράγοντας για την πρόληψη του καρκίνου του μαστού στον άνθρωπο.

Μελέτη των **Das Gupta et al. (2015)** (172) αξιολόγησε την αντικαρκινική δράση και τον μηχανισμό δράσης ενός μείγματος τοκοφερόλης πλούσιου σε γ-τοκοφερόλη, γ-TmT, σε δύο διαφορετικά ζωικά μοντέλα καρκίνου του μαστού που προκαλείται από οιστρογόνα. Η χημειοπροληπτική δράση της γ-TmT στα πρώιμα (6 εβδομάδες), ενδιάμεσα (18 εβδομάδες) και όψιμα (31 εβδομάδες) στάδια της καρκινογένεσης του μαστού προσδιορίστηκε χρησιμοποιώντας το ιρλανδικό μοντέλο αρουραίου August-Copenhagen. Σε θηλυκούς αρουραίους που έλαβαν εμφυτεύματα 17β-οιστραδιόλης (E2) χορηγήθηκαν διαφορετικές δόσεις (0%, 0,05%, 0,1%, 0,3% και 0,5%) δίαιτας γ-TmT. Η θεραπεία με 0,3% και 0,5% γ-TmT μείωσε τον όγκο και την πολλαπλότητα του όγκου. Στις 31 εβδομάδες, οι συγκεντρώσεις ορού της E2 μειώθηκαν σημαντικά από την γ-TmT. Η γ-TmT προκάλεσε κατά προτίμηση την έκφραση του ενζύμου CYP1A1 που μεταβολίζει την E2, έναντι του CYP1B1 στους μαστικούς ιστούς των αρουραίων. Η αντιοξειδωτική απόκριση που εξαρτάται από το Nrf2 διεγέρθηκε από την γ-TmT, όπως φαίνεται από την αυξημένη έκφραση των στόχων της, NQO1, GCLM και HMOX1. Οι συγκεντρώσεις στον ορό του δείκτη οξειδωτικού στρες, 8-ισοπροστάνη, μειώθηκαν επίσης στις ομάδες που έλαβαν γ-TmT. Η θεραπεία με γ-TmT αύξησε την έκφραση του PPARγ και των γονιδίων του, PTEN και p27, ενώ ο δείκτης πολλαπλασιασμού κυττάρων, PCNA, μειώθηκε σημαντικά σε όγκους μαστού που έλαβαν γ-TmT. Σε ένα ορθοτοπικό μοντέλο στο οποίο ανθρώπινα καρκινικά κύτταρα μαστού MCF-7 εγχύθηκαν στο μαστικό λιπώδες στρώμα ανοσοανεπάρκειας ποντικών, η γ-TmT ανέστειλε την ανάπτυξη του όγκου που εξαρτάται από την E2 σε όλες τις δόσεις που δοκιμάστηκαν. Συμπερασματικά, η γ-TmT μείωσε την ανάπτυξη όγκου μαστού, εν μέρει μέσω της μειωμένης διαθεσιμότητας E2 και του μειωμένου οξειδωτικού στρες στους μαστικούς ιστούς. Η γ-TmT θα μπορούσε να είναι ένας αποτελεσματικός παράγοντας για την πρόληψη και τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού που προκαλείται από την E2.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

Το οξειδωτικό στρες είναι γνωστό ότι παίζει βασικό ρόλο στον καρκίνο του μαστού που προκαλείται από οιστρογόνα. Μελέτη των **Das Gupta et al. (2014) (**173) αξιολόγησε τη χημειοπροληπτική δράση του φυσικώς απαντώμενου μείγματος τοκοφερολών πλούσιου σε γ-τοκοφερόλη (γ-TmT) σε πρώιμα στάδια υπερπλασίας του μαστού που προκαλείται από οιστρογόνα σε αρουραίους με ACI. Οι αρουραίοι με ACI παρέχουν ένα καθιερωμένο μοντέλο καρκινογένεσης μαστού σε τρωκτικά λόγω της υψηλής ευαισθησίας τους στα οιστρογόνα. Στους θηλυκούς αρουραίους εμφυτεύτηκαν 9 mg 17β-οιστραδιόλης (E2) και τρέφονταν με δίαιτα ελέγχου ή 0,3% γ-TmT για 1, 3, 7 και 14 ημέρες. Η γ-TmT αύξησε τα επίπεδα τοκοφερολών και των μεταβολιτών τους στον ορό και τους μαστικούς αδένες των αρουραίων. Η ιστολογική ανάλυση αποκάλυψε υπερπλασία μαστού στους αρουραίους που έλαβαν θεραπεία με E2 και τρέφονταν με δίαιτα ελέγχου ή γ-TmT. Η γ-TmT μείωσε τα επίπεδα των δεικτών νιτροδωτικού και οξειδωτικού στρες που προκαλούνται από την E2, νιτροτυροσίνης και 8-οξο-dG, αντίστοιχα, στους υπερπλαστικούς μαστικούς ιστούς. Η 8-ισοπροστάνη, ένας δείκτης οξειδωτικού στρες στον ορό, μειώθηκε επίσης από την γ-TmT. Αξιοσημείωτα, η γ-TmT διέγειρε την εξαρτώμενη από το Nrf2 αντιοξειδωτική απόκριση στους μαστικούς αδένες αρουραίων που έλαβαν E2, όπως φαίνεται από τα επαγόμενα επίπεδα mRNA του Nrf2 και των αντιοξειδωτικών ενζύμων του, της υπεροξειδικής δισμουτάσης, της καταλάσης και της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης. Επομένως, η αναστολή του νιτροδωτικού/οξειδωτικού στρες μέσω της επαγωγής αντιοξειδωτικής απόκρισης είναι η κύρια επίδραση της γ-TmT στα πρώιμα στάδια της υπερπλασίας του μαστού που προκαλείται από την E2. Λόγω της κυτταροπροστατευτικής της δράσης, η γ-TmT θα μπορούσε να αποτελέσει έναν πιθανό φυσικό παράγοντα για την χημειοπροφύλαξη του καρκίνου του μαστού που προκαλείται από οιστρογόνα.

Τα οιστρογόνα έχουν ενοχοποιηθεί ως πλήρεις καρκινογόνες ουσίες για τον μαστό και άλλους ιστούς μέσω μηχανισμών που περιλαμβάνουν αυξημένο πολλαπλασιασμό των κυττάρων, οξειδωτικό στρες και βλάβη στο DNA. Λόγω της ισχυρής αντιοξειδωτικής τους δράσης και άλλων επιδράσεων, οι τοκοφερόλες έχουν αποδειχθεί ότι ασκούν αντικαρκινική δράση σε διάφορους καρκίνους. Ωστόσο, υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες σχετικά με την επίδραση διαφορετικών μορφών τοκοφερολών στον καρκίνο του μαστού που προκαλείται από οιστρογόνα. Για να αντιμετωπίσουν αυτό το ζήτημα, οι **Bak et al. (2017) (174)** εξέτασαν τις επιδράσεις των α-, γ- και δ-τοκοφερολών, καθώς και ενός φυσικού μείγματος τοκοφερολών πλούσιου σε γ-τοκοφερόλη, γ-TmT, σε κύτταρα MCF-7 που διεγείρονται από οιστρογόνα in vitro και in vivo. Για τις μελέτες in vivo, κύτταρα MCF-7 εγχύθηκαν στο λιπώδες στρώμα του μαστού

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

ανοσοανεπάρκειων ποντικών στους οποίους είχαν προηγουμένως εμφυτευτεί σφαιρίδια οιστρογόνων. Στη συνέχεια, στα ποντίκια χορηγήθηκαν δίαιτες που περιείχαν 0,2% α-, γ-, δ-τοκοφερόλη ή γ-TmT για 5 εβδομάδες. Η θεραπεία με α-, γ-, δ-τοκοφερόλες και γ-TmT μείωσε τον όγκο των όγκων κατά 29% ($P < 0,05$), 45% ($P < 0,05$), 41% ($P < 0,05$) και 58% ($P < 0,01$), καθώς και το βάρος των όγκων κατά 20%, 37% ($P < 0,05$), 39% ($P < 0,05$) και 52% ($P < 0,05$), αντίστοιχα. Οι γ- και δ-τοκοφερόλες και η γ-TmT ανέστειλαν την έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, όπως η κυκλίνη D1 και η c-Myc, και γονιδίων που σχετίζονται με τα οιστρογόνα, όπως η TFF/pS2, η καθεψίνη D και ο υποδοχέας προγεστερόνης σε κύτταρα MCF-7 που διεγείρονται από οιστρογόνα in vitro. Επιπλέον, οι γ- και δ-τοκοφερόλες μείωσαν τα επίπεδα δεικτών οξειδωτικού στρες και νιτροδωτικού στρες που προκαλούνται από οιστρογόνα, 8-υδροξυ-2'-δεοξυγουανοσίνης και νιτροτυροσίνης, καθώς και του δείκτη βλάβης του DNA, γ-H2AX. Τα αποτελέσματά μας υποδηλώνουν ότι οι γ- και δ-τοκοφερόλες και το πλούσιο σε γ-τοκοφερόλη μείγμα είναι αποτελεσματικοί φυσικοί παράγοντες για την πρόληψη και τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού που προκαλείται από οιστρογόνα.

Παρά τα πειραματικά στοιχεία που διευκρινίζουν την αντικαρκινική δράση των τοκοφερολών, κλινικές δοκιμές με α-τοκοφερόλη (α-T) δεν έχουν καταδείξει τα ευεργετικά της αποτελέσματα στην πρόληψη του καρκίνου. Αυτή η μελέτη των **Das Gupta et al. (2017) (175)** συνέκρινε την χημειοπροληπτική αποτελεσματικότητα μεμονωμένων τοκοφερολών (α-, δ- και γ-T) και ενός μείγματος τοκοφερόλης πλούσιου σε γ-T (γ-TmT) στο μοντέλο αρουραίου August-Copenhagen Irish (ACI) καρκίνου του μαστού που προκαλείται από οιστρογόνα. Θηλυκοί αρουραίοι ACI που έλαβαν εμφυτεύματα 17β-οιστραδιόλης (E2) έλαβαν 0,2% α-T, δ-T, γ-T ή γ-TmT για 30 εβδομάδες. Παρόλο που η α-T δεν είχε σημαντικές επιδράσεις στην ανάπτυξη όγκων μαστού σε αρουραίους με ACI, οι δ-T, γ-T και γ-TmT μείωσαν τον όγκο του όγκου του μαστού κατά 51% ($P < 0,05$), 60% ($P < 0,01$) και 59% ($P < 0,01$), αντίστοιχα. Η ανοσοϊστοχημική ανάλυση αποκάλυψε ότι οι δ-T, γ-T και γ-TmT μείωσαν τα επίπεδα του δείκτη πολλαπλασιασμού των κυττάρων, του πυρηνικού αντιγόνου των πολλαπλασιαζόμενων κυττάρων, στους όγκους μαστού αρουραίων. Για να αποκτηθεί περαιτέρω εικόνα των βιολογικών λειτουργιών διαφορετικών μορφών τοκοφερολών, πραγματοποιήθηκε ανάλυση RNA-seq των όγκων. Η θεραπεία με γ-T προκάλεσε ισχυρές αλλαγές στην γονιδιακή έκφραση στους όγκους μαστού αρουραίων με ACI. Η ανάλυση Ingenuity Pathway Analysis αναγνώρισε τον "Καρκίνο" ως κορυφαία οδό νόσου και την "Ανάπτυξη όγκου" και τη "Μετάσταση" ως τις κορυφαίες οδούς σηματοδότησης που ρυθμίζονται από τη γ-T. Αν και τα αποτελέσματα χρειάζονται περαιτέρω λειτουργική επικύρωση,

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

αυτή η μελέτη παρουσιάζει μια αμερόληπτη προσπάθεια κατανόησης των διαφορών μεταξύ των βιολογικών δραστηριοτήτων μεμονωμένων μορφών τοκοφερολών σε επίπεδο ολόκληρου του μεταγραφώματος. Συμπερασματικά, η δ-Τ και η γ-Τ έχουν ανώτερες προληπτικές ιδιότητες κατά του καρκίνου σε σύγκριση με την α-Τ στην πρόληψη της καρκινογένεσης του μαστού που προκαλείται από οιστρογόνα.

Πίνακας 2. Μελέτες στο εργαστήριο

Συγγραφέας, έτος	**Είδος μελέτης**	**Είδος πληθυσμού**	**Γονίδια και στοιχεία γενετικής**	**Τρόπος πρόσληψης βιτ. Ε**	**Αποτελέσματα**
1. Bak et al., 2018	Κλινική μελέτη	Σύστημα καλλιέργειας tumorsphere MCF-7 με βλαστοκύτταρα καρκίνου μαστού	↓ OCT4, CD44, SOX-2, (TFF)/pS2, καθεψίνη D, υποδοχέας προγεστερόνης και SERPINA1	Έγχυση μετά την καλλιέργεια των κυττάρων	Οι τοκοφερόλες ανέστειλαν τα βλαστικά κύτταρα καρκίνου μαστού
2. Bak et al., 2017	Κλινική δοκιμή	Σύστημα καλλιέργειας tumorsphere MCF-7 με βλαστοκύτταρα καρκίνου μαστού	↓ TFF/pS2, καθεψίνη D, υποδοχέα προγεστερόνης, SerpinA1, OCT4, NFκB, SOX-2 και CD44	Έγχυση μετά την καλλιέργεια των κυττάρων	Οι τοκοφερόλες είναι αποτελεσματικές για πρόληψη καρκίνου μαστού
3. Wei et al., 2019	Κλινική δοκιμή	Καλλιέργεια κυττάρων με μβρυϊκό ορό βοοειδών	ενεργοποίηση της κασπάσης-3 και διάσπαση της πολυ(αδενοσίνη διφωσφορική-ριβόζη) πολυμεράσης	Εμπλουτισμός με τοκοφερόλες στο εργαστήριο	Η συνδυασμένη θεραπεία με MTX και α-τοκοφερόλη κατέστειλε τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων TNBC

Τα οιστρογόνα παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του καρκίνου του μαστού. Ενώ ο μηχανισμός των επιδράσεων των οιστρογόνων δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως, μια πιθανή οδός είναι η αύξηση των ιδιοτήτων που μοιάζουν με βλαστοκύτταρα στους όγκους. Οι τοκοφερόλες είναι γνωστό ότι μειώνουν την ανάπτυξη και την εξέλιξη του καρκίνου του μαστού. Στόχος της μελέτης των **Bak et al. (2018) (176)** ήταν η διερεύνηση των επιδράσεων των τοκοφερολών στη ρύθμιση της βλαστικής ικανότητας του καρκίνου του μαστού που προκαλείται από τα οιστρογόνα. Για να προσδιοριστούν οι επιδράσεις των τοκοφερολών στα βλαστοκύτταρα καρκίνου του μαστού που επηρεάζονται από οιστρογόνα, χρησιμοποιήθηκε το σύστημα καλλιέργειας tumorsphere MCF-7, το οποίο εμπλουτίζεται με προγονικά κύτταρα μαστού και πιθανά βλαστοκύτταρα καρκίνου του μαστού. Η θεραπεία με οιστρογόνα είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση του

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

υποπληθυσμού CD44+/CD24- και της δραστικότητας της αλδεϋδικής αφυδρογονάσης στις σφαίρες όγκων, καθώς και τον αριθμό και το μέγεθος των σφαιρών όγκων. Οι τοκοφερόλες ανέστειλαν την επαγόμενη από οιστρογόνα επέκταση του πληθυσμού των βλαστικών καρκίνων του μαστού. Οι τοκοφερόλες μείωσαν τα επίπεδα δεικτών βλαστοκυττάρων, συμπεριλαμβανομένου του παράγοντα μεταγραφής οκταμερούς σύνδεσης 4 (OCT4), του CD44 και του SOX-2, καθώς και δεικτών που σχετίζονται με τα οιστρογόνα, όπως ο παράγοντας τριφυλλιού (TFF)/pS2, η καθεψίνη D, ο υποδοχέας προγεστερόνης και η SERPINA1, σε όγκους που διεγείρονται από οιστρογόνα. Η υπερέκφραση του OCT4 αύξησε τα επίπεδα CD44 και της περιοχής Y-box-2 που καθορίζει το φύλο και αύξησε σημαντικά την κυτταρική εισβολή και την έκφραση των δεικτών εισβολής, των μεταλλοπρωτεϊνασών μήτρας, των αναστολέων ιστού της μεταλλοπρωτεϊνάσης και του ενεργοποιητή πλασμινογόνου ουροκινάσης, και οι τοκοφερόλες ανέστειλαν αυτές τις επιδράσεις που προκαλούνται από το OCT4. Αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν έναν πιθανό ανασταλτικό μηχανισμό των τοκοφερολών στην επαγόμενη από οιστρογόνα βλαστική ανάπτυξη και κυτταρική εισβολή στον καρκίνο του μαστού.

Έχει προταθεί ότι τα καρκινικά βλαστοκύτταρα παίζουν ρόλο στην έναρξη, τη συντήρηση, την αντοχή και τη μετάσταση του όγκου. Τα βλαστοκύτταρα καρκίνου του μαστού ορίζονται ως πληθυσμοί κυττάρων CD44+/CD24- που έχουν τις ιδιότητες της ικανότητας έναρξης όγκου, της αυτοανανέωσης και της διαφοροποίησης. Αν και η σημασία των οιστρογόνων στον καρκίνο του μαστού είναι καλά εδραιωμένη, οι επιδράσεις των οιστρογόνων στα βλαστοκύτταρα του καρκίνου του μαστού δεν είναι πλήρως κατανοητές. Η βιταμίνη Ε, η οποία αποτελείται από διαφορετικές μορφές τοκοφερολών και τοκοτριενόλων, έχει αντικαρκινικές επιδράσεις σε διάφορους καρκίνους, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του μαστού. Στη μελέτη του **Bak (2017)**, (177) αξιολογήθηκαν οι επιδράσεις της α-, γ- και δ-τοκοφερόλης έναντι της επέκτασης των καρκινικών βλαστοκυττάρων που διεγείρεται από οιστρογόνα. Για να προσδιοριστούν οι επιδράσεις των τοκοφερολών στα βλαστοκύτταρα καρκίνου του μαστού, χρησιμοποιήθηκε το σύστημα καλλιέργειας κυττάρων tumorsphere MCF-7, το οποίο εμπλουτίζεται με προγονικά κύτταρα μαστού και πιθανά βλαστοκύτταρα καρκίνου του μαστού. Η θεραπεία της σφαιρίδας όγκου MCF-7 με οιστρογόνα για τέσσερις ημέρες είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση των πληθυσμών των βλαστοκυττάρων CD44+/CD24- στις σφαίρες όγκου, καθώς και τον αριθμό και το μέγεθος των σφαιρών όγκου. Οι τοκοφερόλες στα 1 και 10 μM ανέστειλαν τον σχηματισμό σφαιρών όγκου εμπλουτισμένων με οιστρογόνα, υποδεικνύοντας ότι οι τοκοφερόλες ανέτρεψαν την επαγόμενη από οιστρογόνα επέκταση των βλαστοκυττάρων καρκίνου του μαστού. Οι τοκοφερόλες μείωσαν

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

την έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με οιστρογόνα, όπως το TFF/pS2, η καθεψίνη D, ο υποδοχέας προγεστερόνης και η SerpinA1 σε σφαίρες όγκου που διεγείρονται από οιστρογόνα. Επιπλέον, τα επίπεδα mRNA των δεικτών βλαστοκυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των OCT4, NFκB, SOX-2 και CD44, αυξήθηκαν από τα οιστρογόνα, τα οποία μειώθηκαν από τη θεραπεία με τοκοφερόλες. Τα αποτελέσματά μας υποδηλώνουν ότι οι τοκοφερόλες καταστέλλουν την επέκταση του πληθυσμού των βλαστοκυττάρων καρκίνου του μαστού ρυθμίζοντας την σηματοδότηση OCT4 και NFκB. Οι τοκοφερόλες θα μπορούσαν να είναι αποτελεσματικοί φυσικοί παράγοντες για την πρόληψη και τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού που προκαλείται από οιστρογόνα.

Οι τριπλά αρνητικοί καρκίνοι του μαστού (TNBCs) δεν διαθέτουν τον υποδοχέα οιστρογόνων, τον υποδοχέα προγεστερόνης (PR) και τον υποδοχέα 2 του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (HER2). Συνεπώς, οι ορμονικές ή στοχευμένες θεραπείες δεν είναι αποτελεσματικές στη θεραπεία του TNBC και ως εκ τούτου η ανάπτυξη νέων θεραπευτικών στρατηγικών είναι ζωτικής σημασίας. Η μεθοτρεξάτη (MTX), ένας ανταγωνιστής του φυλλικού οξέος, έχει χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία διαφόρων τύπων καρκίνου. Ωστόσο, οι αντικαρκινικές επιδράσεις της θεραπείας με MTX στον καρκίνο του μαστού ήταν μέχρι στιγμής αναποτελεσματικές. Παραλλαγές και παράγωγα βιταμίνης Ε έχουν εφαρμοστεί για τη θεραπεία του καρκίνου. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι οι παραλλαγές και τα παράγωγα βιταμίνης Ε ασκούν ξεχωριστές αντικαρκινικές επιδράσεις σε διαφορετικούς τύπους καρκίνου. Ωστόσο, το κατά πόσον η MTX συν παραλλαγές βιταμίνης Ε ή τα παράγωγά της μπορούν να αναστείλουν το TNBC παραμένει ασαφές. Ο στόχος της μελέτης των **Wei et al. (2019)** (178) ήταν να εξεταστούν οι αντικαρκινικές επιδράσεις και οι μηχανισμοί δράσης της MTX σε συνδυασμό με παραλλαγές βιταμίνης Ε (α-τοκοφερόλη) και παράγωγα (α-ηλεκτρική τοκοφερόλη) στο TNBC. Στην παρούσα μελέτη, χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία MTT και η ανάλυση western blot για τον προσδιορισμό των ποσοστών επιβίωσης των κυττάρων και των επιπέδων πρωτεΐνης. Τα αποτελέσματα κατέδειξαν ότι η συνδυασμένη θεραπεία με MTX και α-τοκοφερόλη κατέστειλε τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων TNBC. Επιπλέον, διάφορες συγκεντρώσεις MTX άσκησαν ξεχωριστές κυτταροτοξικές επιδράσεις στα κύτταρα που υποβλήθηκαν σε αγωγή με α-ηλεκτρική τοκοφερόλη. Επιπλέον, η υψηλή δόση MTX ενίσχυσε την αντικαρκινική δράση που προκαλείται από α-ηλεκτρική τοκοφερόλη. Ωστόσο, η χαμηλή δόση MTX ανέστειλε την αντικαρκινική δράση που προκαλείται από α-ηλεκτρική τοκοφερόλη. Η παρούσα μελέτη κατέδειξε επίσης ότι παρατηρήθηκε ενεργοποίηση της κασπάσης-3 και διάσπαση της πολυ(αδενοσίνη διφωσφορική-

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

ριβόζη) πολυμεράσης στα κύτταρα που υποβλήθηκαν σε αγωγή με α-ηλεκτρική τοκοφερόλη/MTX. Συμπερασματικά, τα ευρήματα της παρούσας μελέτης κατέδειξαν ότι η υψηλή δόση MTX ενίσχυσε την αντικαρκινική δράση στα TNBC που υποβλήθηκαν σε αγωγή με α-TOS, ενώ η χαμηλή δόση MTX μείωσε την αντικαρκινική δράση στα TNBC που υποβλήθηκαν σε αγωγή με α-TOS.

Πίνακας 3. Μελέτες σε ανθρώπους

Συγγραφέας, έτος	**Είδος μελέτης**	**Είδος πληθυσμού**	**Γονίδια και στοιχεία γενετικής**	**Πρόσληψη βιταμίνης Ε**	**Αποτελέσματα**
1.Hall et al., 2019	2 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές	Γυναίκες επαγγελματίες υγείας 45 ετών και άνω WGHS, N=23 294 και επικύρωση αποτελεσμάτων με υποσύνολο περίπτωσης/ελέγχου (N=2396/2235) από ATBC, N = 29 133, άνδρες καπνιστές 50-69 ετών από ΝΔ Φινλανδία	το val-αλληλόμορφο COMT rs4680 συσχετίστηκε με στατιστικά σημαντική αύξηση 13% στο ποσοστό συνολικού καρκίνου	Κάψουλες βιτ. Ε φυσικής προέλευσης WGHS- 600 IU άλφα-τοκοφερόλη παρά ημέρα ATBC -50 IU ημερησίως	↓ καρκίνου στατιστικά σημαντική COMT μέσω αλληλεπίδρασης άλφα-τοκοφερόλης, έτσι ώστε η άλφα-τοκοφερόλη να ήταν ευεργετική μεταξύ των ομοζυγωτών αλληλόμορφων rs4680 met (28,0%), αλλά όχι του val-αλληλόμορφου (22,8%)
2. Zhao et al., 2023	μελέτη τυχαιοποίησης Mendel δύο δειγμάτων	Άνδρες και γυναίκες Δεδομένα από BCAC (122.977 περιπτώσεις και 105.974 ελέγχου) και καρκίνου μαστού με θετικό υποδοχέα οιστρογόνων (ER+) (69.501 περιπτώσεις και 105.974 ελέγχου)	ενόργανες μεταβλητές ως υποκατάστατα της γενετικής προδιάθεσης για αντιοξειδωτικές βιταμίνες από τρόφιμα	Πρόσληψη μέσω διατροφής - τρόφιμα πλούσια σε αντιοξειδωτικά	↓ καρκίνου μαστού η βιταμίνη Ε που προέρχεται από τρόφιμα μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού συνολικά και καρκίνου του μαστού με ER +
3. Xin et al., 2022	Τυχαιοποίηση κλίμακας Mendel	Άνδρες και γυναίκες ευρωπαικής καταγωγής (297.699 περιπτώσεις και 304.736 ελέγχου)	3 πολυμορφισμοί (SNPs, rs964184, rs11057830 και rs2108622) με P<5,00, συχνότητα δευτερευόντων αλληλόμορφων MAF≥ 0,05, ρυθμό εμφάνισης ≥ 95% και διακύμανση κυκλοφορούσας βιτ.Ε στο 1,7%	Μέσω διατροφής με συμπλήρωμα βιτ. Ε	↓ κίνδυνος καρκίνου μαστού Η κυκλοφορούσα βιτ. Ε σχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού (OR IVW = 0,68, P IVW = 8,19× 10-3) η σημασία του καρκίνου μαστού μειώθηκε (P > 0,05) στην επακόλουθη πολυπαραμετρική ανάλυση

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

4. Lee et al., 2012	Μελέτη ασθενών -μαρτύρων	Άνδρε;ς και γυναίκες από την Κορέα (n=512 περιπτώσεις καρκίνου μαστού και n=512 ελέγχου)	Δύο γενετικοί πολυμορφισμοί της NOS3 (298G > T και -786 T > C)	Μέσω διατροφής -υπολογίστηκαν οι ημερήσιες προσλήψεις με την πλειονότητα σε 15.8mg/μέρα	Όχι ισχυρές συσχετίσεις Μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης βιταμίνης Ε και του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού παρατηρήθηκε σε άτομα με τον γονότυπο NOS3 786 TC + TT και τον γονότυπο NOS3 894 GG
5. Kim et al., 2010	Μελέτη ασθενών -μαρτύρων	Κορεάτισσες γυναίκες (n=376 με καρκίνο μαστού και n=376 ελέγχου)	γενετικός πολυμορφισμός της υπεροξειδικής δισμουτάσης του μαγγανίου (SOD2) Val16Ala (τύπος TC ή CC) ήταν 26% για τα άτομα ελέγχου και 23% για τις ασθενείς με καρκίνο του μαστού	Υπολογίστηκαν οι συγκεντρώσεις τοκοφερολών στο πλάσμα με υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης	Όχι ισχυρές συσχετίσεις Η παραλλαγή SOD2 Val16Ala δεν σχετίζεται με τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού σε Κορεάτισσες γυναίκες
6.Kakkoura et al., 2016	Μελέτη ασθενών -μαρτύρων	Ελληνοκύπριες γυναίκες (n=1109 με καρκίνο μαστού και n=1177 ελέγχου) 40-70 ετών	επίδραση των SNPs MnSOD (p.Val16Ala, rs4880) και CAT (-262C>T, rs1001179) στη συσχέτιση με μεσογειακή διατροφή και καρκίνο μαστού	ερωτηματολόγιο συχνότητας τροφίμων 32 στοιχείων με κατηγορίες φρούτα και λαχανικά, όσπρια και ψάρια	↓ καρκίνου μαστού Η υψηλή πρόσληψη λαχανικών ↓ κίνδυνο καρκίνου μαστού σε γυναίκες με τουλάχιστον ένα αλληλόμορφο MnSOD Val (ORHigh vs. Low για Val/Val = 0,56, 95% CI 0,35-0,88, για Val/Ala = 0,57, 95% CI 0,39-0,82) ή ένα αλληλόμορφο CAT -262C (ORHigh vs. Low για -262CC = 0,66, 95% CI 0,47-0,92, για -262CT = 0,53, 95% CI 0,35-0,81) Η υψηλή πρόσληψη ψαριών ↓ κίνδυνο καρκίνου μαστού για γυναίκες με CAT -262CC (ORQ4 έναντι Q1 0,66, 95% CI 0,47-0,92) σε σύγκριση με τις γυναίκες CAT -262TT και τη χαμηλή πρόσληψη ψαριών (ORQ2 έναντι Q1 2,79, 95% CI 1,08-7,17) Η υψηλή πρόσληψη ψαριών ↓ κίνδυνο καρκίνου μαστού σε γυναίκες με MnSOD Val/Val (ORQ4 έναντι Q1 0,63, 95% CI 0,40-0,98)
7. Nesaretnam et al., 2010	Τυχαιοποιημένη μελέτη	240 γυναίκες με καρκίνο μαστού (120 έλαβαν τοκοτριενόλη και 120 ελέγχου με εικονικό φάρμακο)	Γονίδια που συνδέονται με μεταστάσεις σε όγκους (TNM) και όγκους θετικούς σε υποδοχείς οιστρογόνων	Σκεύασμα τοκοτριενόλης	Η θεραπεία με TRF δεν συσχετίστηκε με υποτροπή του καρκίνου του μαστού

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

8. Keshavarzi et al., 2019	Τυχαιοποιημένη μελέτη	32 γυναίκες με καρκίνο μαστού που ελάμβαναν ταμοξιφαίνη και εμφάνισαν συμπτώματα κολπικής ατροφίας	Χωρίς συγκεκριμένη αναφορά	κολπικά υπόθετα βιταμίνης D και E	Τα κολπικά υπόθετα βοήθησαν στη μείωση των συμπτωμάτων και υποτροπών του καρκίνου μαστού
9.Martella et al., 2010	Μελέτη περίπτωσης	67χρονη γυναίκα μετά από συντηρητική χειρουργική επέμβαση για διηθητικό πορογενές καρκίνωμα αριστερού μαστού, που εμφάνισε δερματική βλάβη	Χωρίς συγκεκριμένη αναφορά	Βιταμίνη Ε σε μορφή γέλης και αντιβιοτικά από το στόμα	Η βιταμίνη Ε βοηθάει στην επούλωση της οξείας ακτινοδερματίτιδας

Οι βιταμίνες συγκαταλέγονται στα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα συμπληρώματα (48% των ενηλίκων στις ΗΠΑ). Ωστόσο, λίγα είναι γνωστά για τη συμβολή της γενετικής ποικιλομορφίας στην αποτελεσματικότητα και την ασφάλειά τους. Πολλαπλές οδοί συνδέουν την κατεχολ-Ο-μεθυλοτρανσφεράση (COMT) με το συμπλήρωμα βιταμίνης Ε, την άλφα-τοκοφερόλη, και τον καρκίνο. Οι **Hall et al. (2019)** (179) προσδιόρισαν εάν η COMT άσκησε φαρμακογενετικές επιδράσεις στην πρόληψη του καρκίνου σε δύο τυχαιοποιημένες δοκιμές συμπληρώματος άλφα-τοκοφερόλης. Οι φαρμακογενετικές επιδράσεις της κοινής COMT rs4680 (val158met), η οποία κωδικοποιεί μια μη συνώνυμη υποκατάσταση βαλίνης-μεθειονίνης, εξετάστηκαν στη δοκιμή συν μια 10ετή περίοδο παρακολούθησης μετά τη δοκιμή (συνολική) της Μελέτης Υγείας του Γονιδιώματος των Γυναικών (WGHS, N = 23 294), μιας 10ετούς δοκιμής άλφα-τοκοφερόλης και ασπιρίνης με 10ετή παρακολούθηση μετά τη δοκιμή. Τα αποτελέσματα επικυρώθηκαν σε ένα υποσύνολο περίπτωσης/ελέγχου (N = 2396/2235) της Μελέτης Πρόληψης του Καρκίνου Άλφα-Τοκοφερόλης Βήτα-Καροτίνης (ATBC, N = 29 133). Το κύριο αποτέλεσμα ήταν οι συνολικοί καρκίνοι. Εξετάστηκαν επίσης τα ποσοστά των τύπων καρκίνου που επικρατούν στις γυναίκες (παχέος εντέρου, μαστού, πνεύμονα, μήτρας και λεμφώματος/λευχαιμίας). Η μετα-ανάλυση τυχαίων επιδράσεων των στρωμάτων γονότυπου rs4680, σε συνολικές περιόδους WGHS και ATBC, αποκάλυψε διαφορικές επιδράσεις της άλφα-τοκοφερόλης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο: met/met (λόγος κινδύνου [HR] = 0,88; διάστημα εμπιστοσύνης 95% [CI] = 0,80 έως 0,97; P = 0,01), val/met (HR = 0,99; 95% CI = 0,92 έως 1,06; P = 0,74) και val/val (HR = 1,18; 95% CI = 1,06 έως 1,31; P = 0,002) με στατιστικά σημαντικό COMT μέσω αλληλεπίδρασης άλφα-

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

τοκοφερόλης (Pinteraction <,001). Ο χρόνος εμφάνισης των επιδράσεων διέφερε, με ισχυρότερες επιδράσεις στη δοκιμή WGHS και μετά τη δοκιμή ATBC. Η φαρμακογενετική ανάλυση της COMT και της πρόληψης του καρκίνου σε δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες δοκιμές αποκάλυψε στατιστικά σημαντική COMT μέσω της αλληλεπίδρασης άλφα-τοκοφερόλης, έτσι ώστε η άλφα-τοκοφερόλη να ήταν ευεργετική μεταξύ των ομοζυγωτών αλληλόμορφων rs4680 met (28,0%), αλλά όχι του val-αλληλόμορφου (22,8%). Αυτές οι επιδράσεις υποδεικνύουν την ανάγκη για πρόσθετες μελέτες της γενετικής ποικιλομορφίας ως καθοριστικού παράγοντα των οφελών και των πιθανών βλαβών των μη συνταγογραφούμενων συμπληρωμάτων, όπως η άλφα-τοκοφερόλη, που χρησιμοποιούνται για την προαγωγή της υγείας.

Σε προηγούμενες παρατηρητικές μελέτες, οι αντιοξειδωτικές βιταμίνες που προέρχονται από τρόφιμα έχουν προταθεί ως συνδεδεμένες με τον καρκίνο του μαστού. Ωστόσο, τα ευρήματα ήταν ασυνεπή και η αιτιώδης σχέση δεν μπορούσε να διευκρινιστεί με σαφήνεια. Για να επιβεβαιώσουν την πιθανή αιτιώδη σχέση μεταξύ των αντιοξειδωτικών που προέρχονται από τρόφιμα (ρετινόλη, καροτίνη, βιταμίνη C και βιταμίνη E) και του κινδύνου καρκίνου του μαστού, οι **Zhao et al. (2023)** (180) διεξήγαγαν μια μελέτη τυχαιοποίησης Mendel δύο δειγμάτων. Οι ενόργανες μεταβλητές ως υποκατάστατα της γενετικής προδιάθεσης για αντιοξειδωτικές βιταμίνες που προέρχονται από τρόφιμα ελήφθησαν από τη βάση δεδομένων UK Biobank. Οι ερευνητές εξήγαγαν δεδομένα για τον καρκίνο του μαστού (122.977 περιπτώσεις και 105.974 ομάδες ελέγχου) από την Κοινοπραξία Καρκίνου του Μαστού (BCAC). Επιπλέον, μελέτησαν κατηγορικά την κατάσταση έκφρασης οιστρογόνων, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του μαστού με θετικό υποδοχέα οιστρογόνων (ER +) (69.501 περιπτώσεις και 105.974 ομάδες ελέγχου) και έναντι του καρκίνου του μαστού με αρνητικό υποδοχέα οιστρογόνων (ER-) (21.468 περιπτώσεις και 105.974 ομάδες ελέγχου). Πραγματοποιήθηκε μελέτη τυχαιοποίησης δύο δειγμάτων Mendel, και η δοκιμή αντίστροφης στάθμισης διακύμανσης (IVW) θεωρήθηκε ως κύρια ανάλυση. Διεξήχθησαν περαιτέρω αναλύσεις ευαισθησίας για την αξιολόγηση της ετερογένειας και της οριζόντιας πλειοτροπίας. Τα αποτελέσματα της IVW έδειξαν ότι μεταξύ των τεσσάρων αντιοξειδωτικών που προέρχονται από τρόφιμα, μόνο η βιταμίνη E είχε προστατευτική επίδραση στον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού συνολικά (OR = 0,837, 95% CI 0,757-0,926, P = 0,001) και ER + καρκίνο του μαστού (OR = 0,823, 95% CI 0,693-0,977, P = 0,026). Ωστόσο, δεν βρήκαμε καμία συσχέτιση μεταξύ της βιταμίνης E που προέρχεται από τρόφιμα και του ER - καρκίνου του μαστού. Η μελέτη υπέδειξε ότι η βιταμίνη E που προέρχεται από τρόφιμα

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού συνολικά και καρκίνου του μαστού με ER+, και η αξιοπιστία των αποτελεσμάτων επιβεβαιώθηκε από αναλύσεις ευαισθησίας.

Η συσχέτιση μεταξύ της βιταμίνης Ε και του κινδύνου καρκίνου έχει διερευνηθεί εκτενώς μέσω παρατηρητικών μελετών, αλλά τα ευρήματα παραμένουν ασαφή. Στόχος των **Xin et al. (2022)** (181) ήταν να αξιολογήσουν την αιτιώδη επίδραση της κυκλοφορούσας βιταμίνης Ε στον κίνδυνο δέκα κοινών καρκίνων, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου της ουροδόχου κύστης, του μαστού, του παχέος εντέρου, του οισοφάγου, του πνεύμονα, του στόματος και του φάρυγγα, των ωοθηκών, του παγκρέατος, του προστάτη και των νεφρών. Εφαρμόστηκε ένα αναλυτικό πλαίσιο τυχαιοποίησης Mendel (MR) σε δεδομένα από μια μελέτη συσχέτισης σε επίπεδο γονιδιώματος ειδική για τον καρκίνο (GWAS), η οποία περιελάμβανε συνολικά 297.699 περιπτώσεις καρκίνου και 304.736 ομάδες ελέγχου ευρωπαϊκής καταγωγής. Επιλέχθηκαν τρεις γενετικές μεταβλητές που σχετίζονται με την κυκλοφορούσα βιταμίνη Ε. Χρησιμοποιήθηκαν μέθοδοι βασισμένες σε συνοπτικές στατιστικές, αντίστροφης στάθμισης διακύμανσης (IVW) και προσέγγισης βασισμένης στην πιθανοφάνεια, καθώς και η μέθοδος γενετικής βαθμολογίας κινδύνου (GRS) που βασίζεται στην ατομική γονοτυποποίηση. Πραγματοποιήθηκε περαιτέρω ανάλυση IVW πολλαπλών μεταβλητών για τον έλεγχο πιθανών συγχυτικών επιδράσεων. Επιπλέον, η ομάδα του UK Biobank χρησιμοποιήθηκε ως εξωτερική επικύρωση, υποστηρίζοντας 355.543 Ευρωπαίους συμμετέχοντες (τα περιστατικά κυμαίνονταν από 437 για καρκίνο των ωοθηκών έως 4882 για καρκίνο του προστάτη) για την εκτίμηση της κυκλοφορούσας βιταμίνης Ε με βάση την GRS, συνοδευόμενη από μια ανάλυση MR ενός δείγματος της διαιτητικής πρόσληψης βιταμίνης Ε που αποτελεί τη βάση του αναλυτικού πλαισίου χρόνου-συμβάντος. Συγκεκριμένα για την GWAS για τον καρκίνο, διαπιστώσαμε ότι η κυκλοφορούσα βιταμίνη Ε συσχετίστηκε σημαντικά με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου της ουροδόχου κύστης (λόγοι πιθανοτήτων [OR] IVW = 6,23, P IVW = 3,05× 10-3), αλλά με μειωμένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού (OR IVW = 0,68, P IVW = 8,19× 10-3). Ωστόσο, η σημασία του καρκίνου του μαστού μειώθηκε (P πολυπαραμετρική IVW > 0,05) στην επακόλουθη πολυπαραμετρική ανάλυση MR. Στο στάδιο επικύρωσης της κοόρτης UK Biobank, δεν αναπαράγαμε πειστικές αιτιακές επιδράσεις των γενετικά προβλεπόμενων συγκεντρώσεων βιταμίνης Ε στην κυκλοφορία και της διαιτητικής πρόσληψης βιταμίνης Ε στον κίνδυνο δέκα καρκίνων. Αυτή η μεγάλης κλίμακας πληθυσμιακή μελέτη με βάση δεδομένα από GWAS ειδικά για τον καρκίνο και μια διαχρονική ομάδα βιοτράπεζας υποδεικνύει πιθανές μη αιτιακές συσχετίσεις μεταξύ της κυκλοφορούσας βιταμίνης Ε και δέκα κοινών μορφών καρκίνου

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

στους ευρωπαϊκούς πληθυσμούς. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες σχετικά με την προγονική ποικιλομορφία για την επικύρωση τέτοιων αιτιωδών συσχετίσεων.

Γίνεται ολοένα και πιο σαφές ότι υπάρχει μεγάλη ετερογένεια στη γενετική προδιάθεση για καρκίνο του μαστού και ότι ο κίνδυνος καρκίνου του μαστού καθορίζεται από την αλληλεπίδραση μεταξύ γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Οι **Lee et al. (2012)** (182) διερεύνησαν τις συνδυασμένες επιδράσεις της πρόσληψης αντιοξειδωτικών βιταμινών και των γενετικών πολυμορφισμών NOS3 στον κίνδυνο καρκίνου του μαστού σε έναν κορεατικό πληθυσμό (Μελέτη Καρκίνου του Μαστού στη Σεούλ). Ιστολογικά επιβεβαιωμένες περιπτώσεις καρκίνου του μαστού (n = 512) και ομάδες ελέγχου με αντίστοιχη ηλικία και κατάσταση εμμηνόπαυσης (n = 512) χωρίς παρόν ή προηγούμενο ιστορικό καρκίνου προσλήφθηκαν από διάφορα πανεπιστημιακά νοσοκομεία στη Σεούλ κατά την περίοδο 2001-2003. Δύο γενετικοί πολυμορφισμοί της NOS3 (298G > T και -786 T > C) αξιολογήθηκαν με δοκιμασίες επέκτασης μίας βάσης. Δεν βρέθηκε συνολική συσχέτιση μεταξύ των μεμονωμένων γονότυπων ή διπλοτύπων NOS3 και του κινδύνου καρκίνου του μαστού, αν και η διαφορά μεταξύ περιπτώσεων και ομάδων ελέγχου στη συχνότητα του πολυμορφισμού NOS3 894 G > T έδειξε οριακή σημαντικότητα (OR = 0,74, 95% CI = 0,52-1,06). Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στην πρόσληψη ενέργειας ή στην πρόσληψη αντιοξειδωτικών βιταμινών μεταξύ περιπτώσεων και ομάδων ελέγχου, με εξαίρεση τη βιταμίνη E (OR = 0,49 χαμηλότερο έναντι υψηλότερου τεταρτημορίου, P(τάση) < 0,01). Από την άλλη πλευρά, τα αποτελέσματά μας υποδηλώνουν ότι η πρόσληψη αντιοξειδωτικών βιταμινών μπορεί να τροποποιήσει τις επιδράσεις των γενετικών πολυμορφισμών NOS3 -786 T > C ή 894 G > T στον κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Αν και δεν παρατηρήθηκε πολλαπλασιαστική αλληλεπίδραση, η προστατευτική επίδραση της πρόσληψης β-καροτίνης στον κίνδυνο καρκίνου του μαστού παρατηρήθηκε κυρίως σε άτομα με τον διπλότυπο TG:TG του NOS3 (OR = 0,68) αλλά δεν παρατηρήθηκε με άλλους διπλότυπους. Μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης βιταμίνης E και του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού παρατηρήθηκε σε άτομα με τον γονότυπο NOS3 786 TC + TT και τον γονότυπο NOS3 894 GG. Επιπλέον, το φολικό οξύ είχε προστατευτική δράση στους γονότυπους NOS3 786 TT και NOS3 894 GT + TT. Τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι η πρόσληψη αντιοξειδωτικών βιταμινών μπορεί να τροποποιήσει τη συσχέτιση μεταξύ των γενετικών πολυμορφισμών της NOS3 και του κινδύνου καρκίνου του μαστού.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

Μια μελέτη περίπτωσης-ελέγχου **Kim et al. (2010)** (183) διεξήχθη σε νοσοκομείο για να εξετάσει την υπόθεση ότι η χαμηλότερη συγκέντρωση αντιοξειδωτικών στο πλάσμα σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο καρκίνου του μαστού και ότι ο γενετικός πολυμορφισμός της υπεροξειδικής δισμουτάσης του μαγγανίου (SOD2) τροποποιεί τη σχέση μεταξύ του κινδύνου καρκίνου του μαστού και των αντιοξειδωτικών στο πλάσμα. Η γονοτυποποίηση για τον πολυμορφισμό SOD2 Val16Ala πραγματοποιήθηκε με δοκιμασία 5' εξωνουκλεάσης και οι συγκεντρώσεις ρετινόλης, καροτενοειδών και τοκοφερολών στο πλάσμα προσδιορίστηκαν με υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης. Χρησιμοποιήθηκαν μοντέλα άνευ όρων λογιστικής παλινδρόμησης για την εκτίμηση των ακατέργαστων και πολυμεταβλητών λόγων πιθανοτήτων με διάστημα εμπιστοσύνης 95%. Οι συχνότητες των μεταβλητών αλληλόμορφων του SOD2 Val16Ala (τύπος TC ή CC) ήταν 26% για τα άτομα ελέγχου και 23% για τις ασθενείς με καρκίνο του μαστού και ο μεταβλητός γονότυπος δεν ήταν παράγοντας κινδύνου για καρκίνο του μαστού. Η υψηλότερη συγκέντρωση ρετινόλης στο πλάσμα συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο, ενώ οι υψηλότερες συγκεντρώσεις β-καροτίνης, α-τοκοφερόλης ή γ-τοκοφερόλης στο πλάσμα συσχετίστηκαν με υψηλότερο κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Ο γονότυπος SOD2 CT ή CC συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο (λόγος πιθανοτήτων, 0,53· διάστημα εμπιστοσύνης 95%, 0,30-0,93· P για αλληλεπίδραση = .025) σε άτομα με χαμηλή συγκέντρωση γ-τοκοφερόλης στο πλάσμα. Τα ευρήματά μας υποδηλώνουν ότι η παραλλαγή SOD2 Val16Ala δεν σχετίζεται με τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού σε Κορεάτισσες γυναίκες. Ωστόσο, μπορεί να επηρεάσει τη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων γ-τοκοφερόλης στο πλάσμα και του κινδύνου καρκίνου του μαστού.

Το οξειδωτικό στρες προκύπτει λόγω κυτταρικής ανισορροπίας στα οξειδωτικά και τα αντιοξειδωτικά ή/και λόγω αλλοιωμένης δραστηριότητας των αντιοξειδωτικών ενζύμων, που προκαλείται από τα SNPs. Το οξειδωτικό στρες αυξάνει την ευαισθησία στον κίνδυνο καρκίνου του μαστού (BC) και προηγουμένως δείξαμε ότι η μεσογειακή διατροφή (MD), η οποία είναι πλούσια σε αντιοξειδωτικά, μειώνει τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού σε Ελληνοκύπριες γυναίκες. Οι **Kakkoura et al. (2016)** (184) διερεύνησαν την επίδραση των SNPs MnSOD (p.Val16Ala, rs4880) και CAT (-262C>T, rs1001179) στη συσχέτιση μεταξύ της MD και του κινδύνου καρκίνου του μαστού στη μελέτη περίπτωσης-ελέγχου του BC MASTOS στην Κύπρο. Τα δεδομένα διατροφικής πρόσληψης ελήφθησαν χρησιμοποιώντας ένα ερωτηματολόγιο συχνότητας τροφίμων 32 στοιχείων, από το οποίο είχε προκύψει προηγουμένως ένα διατροφικό πρότυπο, χρησιμοποιώντας ανάλυση κύριων συστατικών. Αυτό το πρότυπο περιελάμβανε υψηλά φορτία λαχανικών, φρούτων, οσπρίων και ψαριών, ένας συνδυασμός που μοιάζει πολύ με την MD

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

και χρησιμοποιήθηκε ως η διατροφική μας μεταβλητή. Η υψηλή πρόσληψη λαχανικών μείωσε τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού σε γυναίκες με τουλάχιστον ένα αλληλόμορφο MnSOD Val (ORHigh vs. Low για Val/Val = 0,56, 95% CI 0,35-0,88, για Val/Ala = 0,57, 95% CI 0,39-0,82) ή ένα αλληλόμορφο CAT -262C (ORHigh vs. Low για -262CC = 0,66, 95% CI 0,47-0,92, για -262CT = 0,53, 95% CI 0,35-0,81). Η υψηλή πρόσληψη ψαριών συνέβαλε σε μειωμένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού (BC) για γυναίκες με CAT -262CC (ORQ4 έναντι Q1 0,66, 95% CI 0,47-0,92) σε σύγκριση με τις γυναίκες CAT -262TT και τη χαμηλή πρόσληψη ψαριών (ORQ2 έναντι Q1 2,79, 95% CI 1,08-7,17). Επιπλέον, η υψηλή πρόσληψη ψαριών μείωσε τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού σε γυναίκες με MnSOD Val/Val (ORQ4 έναντι Q1 0,63, 95% CI 0,40-0,98). Ωστόσο, οι τιμές αλληλεπίδρασης p δεν ήταν στατιστικά σημαντικές. Τα αποτελέσματα καταδεικνύουν ότι οι αντιοξειδωτικές επιδράσεις του MD έναντι του κινδύνου καρκίνου του μαστού μπορεί να ενισχυθούν από τα άγριου τύπου αλληλόμορφα των MnSOD ή CAT SNPs μεταξύ των Ελληνοκυπρίων γυναικών.

Βασική έρευνα έχει δείξει ότι οι τοκοτριενόλες έχουν ισχυρές αντιπολλαπλασιαστικές και προαποπτωτικές επιδράσεις που αναμένεται να μειώσουν την επίδραση του καρκίνου του μαστού. Τυχαιοποιημένη μελέτη των **Nesaretnam et al. (2010)** (185) διεξήχθη με σκοπό να ελέγξει την αποτελεσματικότητα της επικουρικής θεραπείας με τοκοτριενόλη σε συνδυασμό με ταμοξιφαίνη για πέντε χρόνια σε γυναίκες με πρώιμο καρκίνο του μαστού. Διακόσιες σαράντα γυναίκες, ηλικίας μεταξύ 40-60 ετών, με καρκίνο του μαστού σταδίου I ή II είτε με μεταστάσεις σε όγκους (TNM) και όγκους θετικούς σε υποδοχείς οιστρογόνων (ER). Η ομάδα παρέμβασης έλαβε κλάσμα πλούσιο σε τοκοτριενόλη (TRF) συν ταμοξιφαίνη, ενώ η ομάδα ελέγχου έλαβε εικονικό φάρμακο συν ταμοξιφαίνη, για πέντε χρόνια. Κατά τη διάρκεια των πέντε ετών της μελέτης, 8 ασθενείς πέθαναν λόγω καρκίνου του μαστού, ενώ 36 ασθενείς εμφάνισαν παροδική ή συστηματική υποτροπή. Η πενταετής επιβίωση για τον καρκίνο του μαστού ήταν 98,3% (διάστημα εμπιστοσύνης 95% (CI): 95,9% έως 100%) στην ομάδα παρέμβασης και 95% (CI 95%: 91,1% έως 98,9%) στην ομάδα ελέγχου, ενώ η 5ετής επιβίωση χωρίς νόσο ήταν 86,7% (CI 95%: 80,6% έως 92,8%) και 83,3% (CI 95%: 76,6% έως 90,0%) αντίστοιχα. Ο κίνδυνος θνησιμότητας λόγω καρκίνου του μαστού ήταν 60% (HR: 0,40; 95% CI: 0,08 έως 2,05) χαμηλότερος στην ομάδα παρέμβασης σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου μετά από προσαρμογή για ηλικία, εθνικότητα, στάδιο και κατάσταση λεμφαδένων, αλλά αυτό δεν ήταν στατιστικά σημαντικό. Η επικουρική θεραπεία με TRF δεν συσχετίστηκε με υποτροπή του καρκίνου του μαστού (HR: 0,84; 95% CI: 0,43-1,65).

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

Η κολπική ατροφία είναι μια από τις πιο συχνές παρενέργειες της χρήσης ταμοξιφαίνης σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού. Η ορμονοθεραπεία για την κολπική ατροφία απαγορεύεται σε αυτές τις γυναίκες. Η μελέτη των **Keshavarzi et al. (2019)** (186) διεξήχθη για να διερευνηθεί η επίδραση των κολπικών υπόθετων βιταμίνης D και E στην κολπική ατροφία σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού που λαμβάνουν ταμοξιφαίνη. Γυναίκες υπό θεραπεία καρκίνου του μαστού που λαμβάνουν ταμοξιφαίνη και εμφανίζουν συμπτώματα κολπικής ατροφίας τυχαιοποιήθηκαν τριπλά τυφλά σε μια 8εβδομάδων δοκιμή με κολπικά υπόθετα βιταμίνης Ε ή βιταμίνης D ή εικονικό φάρμακο που χορηγήθηκαν κάθε βράδυ πριν από τον ύπνο. Χορηγήθηκε το εργαλείο αυτοαξιολόγησης της ουρογεννητικής ατροφίας και μετρήθηκε το pH και στις τρεις ομάδες πριν από την παρέμβαση και στο τέλος των εβδομάδων 2, 4 και 8 της παρέμβασης. Ο Δείκτης Κολπικής Ωρίμανσης (VMI) μετρήθηκε επίσης πριν από την παρέμβαση και στο τέλος της όγδοης εβδομάδας. Τα δεδομένα αναλύθηκαν με ζευγαρωμένα t tests, ανάλυση επαναλαμβανόμενων μετρήσεων διακύμανσης και δοκιμή χ2. Τριάντα δύο ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε κάθε ομάδα. Τα αποτελέσματα που ελήφθησαν έδειξαν αύξηση του VMI μέχρι το τέλος της όγδοης εβδομάδας της παρέμβασης στις ομάδες που έλαβαν τα κολπικά υπόθετα βιταμίνης D και E σε σύγκριση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου ($P < 0,001$). Το κολπικό pH μειώθηκε επίσης και στις δύο ομάδες σε σύγκριση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου ($P < 0,001$). Τα συμπτώματα της αυτοαναφερόμενης ουρογεννητικής ατροφίας βελτιώθηκαν επίσης στις δύο ομάδες παρέμβασης σε σύγκριση με εκείνες της ομάδας εικονικού φαρμάκου μέχρι το τέλος της όγδοης εβδομάδας ($P < 0,001$). Αυτά τα δεδομένα υποστηρίζουν ότι τα κολπικά υπόθετα βιταμίνης D και E ήταν ευεργετικά στη βελτίωση της κολπικής ατροφίας σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού που λάμβαναν ταμοξιφαίνη. Δεδομένης της απαγόρευσης της ορμονοθεραπείας σε αυτές τις γυναίκες, τα υπόθετα μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως εναλλακτική θεραπεία για τη βελτίωση αυτών των συμπτωμάτων.

Η ακτινοθεραπεία μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες δερματικές αντιδράσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Επί του παρόντος, η διαχείριση βασίζεται σε διάφορα τροπικά προϊόντα, αν και δεν υπάρχει μια χρυσή προσέγγιση για την πρόληψη και τη διαχείριση της τοξικότητας από την ακτινοβολία. Μελέτη περίπτωσης των **Martella et al. (2010) (**187**)** αναφέρει μία 67χρονη γυναίκα υποβλήθηκε σε συντηρητική χειρουργική επέμβαση για διηθητικό πορογενές καρκίνωμα του αριστερού μαστού, στάδιο pT1c, pN0, M0, G3, ER: 0%; PgR: 0%; Ki-67: 70%; c-erb B2: απουσίαζε. Η μετεγχειρητική θεραπεία περιελάμβανε χημειοθεραπεία (CMF - 6 κύκλοι) και εξωτερική ακτινοθεραπεία (50 Gy με επιπλέον ώθηση 10 Gy σε εφαπτομενικά πεδία με ενέργεια

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

φωτονίων 6 MV χορηγούμενη σε κλάσματα των 2 Gy ημερησίως, 5 κλάσματα/εβδομάδα). Η ακτινοθεραπεία ξεκίνησε μετά τον τρίτο κύκλο χημειοθεραπείας, παρά την ουδετεροπενία. Μετά από 40 Gy ακτινοθεραπείας, η ασθενής παρουσίασε δερματική βλάβη 4ου βαθμού (κριτήρια της Ομάδας Ακτινοθεραπείας Ογκολογίας, RTOG), ερύθημα, δερματική νέκρωση, πόνο, πυρετό και λοίμωξη από Staphylococcus aureus. Το σχέδιο ακτινοθεραπείας αναθεωρήθηκε και αποκαλύφθηκε μια περιοχή υπερδοσολογίας. Σε αυτή την περίπτωση, χορηγήθηκε τοπική θεραπεία με οξική βιταμίνη Ε ως λιποφοβικό τζελ, εσκαρεκτομή και χορήγηση αντιβιοτικών από το στόμα. Η εξέλκωση και η νέκρωση του δέρματος μετά την ακτινοβολία μπορεί να διακόψουν την ογκολογική θεραπεία σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού. Στην οξεία ακτινοδερματίτιδα με νέκρωση του δέρματος, προτείνουμε τη χρήση από του στόματος αντιβιοτικών μαζί με εσκαρεκτομή και την εφαρμογή οξικής βιταμίνης Ε για να διευκολυνθεί η διαδικασία επούλωσης, προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί η διακοπή της ογκολογικής θεραπείας.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

6.4 Συζήτηση

Οι μελέτες που πραγματοποιήθηκαν στα ζώα κατέληξαν σε παρόμοια συμπεράσματα, αναδεικνύοντας τις τοκοφερόλες, και κυρίως τις γ- και δ-τοκοφερόλες, ιδιαίτερα αποτελεσματικές στην πρόληψη και θεραπεία του καρκίνου μαστού. Προηγούμενες κλινικές και επιδημιολογικές μελέτες της βιταμίνης Ε έχουν χρησιμοποιήσει κυρίως α-τοκοφερόλη για την πρόληψη του καρκίνου. Ωστόσο, η γ-τοκοφερόλη έχει επιδείξει μεγαλύτερη αντιφλεγμονώδη και αντικαρκινική δράση από την α-τοκοφερόλη σε διάφορα ζωικά μοντέλα καρκίνου. Μελέτη των Smolarek et al. (2013) (188) τονίζει ότι η γ-TmT έχει αποδειχθεί ιδανική στο να καταστέλλει τους φλεγμονώδεις δείκτες, να αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων που προκαλείται από Ε2 και να αυξάνει την έκφραση των PPARγ και Nrf2 στην υπερπλασία των μαστών, υποδηλώνοντας ότι η γ-TmT μπορεί να είναι ένας πολλά υποσχόμενος παράγοντας για την πρόληψη του καρκίνου του μαστού στον άνθρωπο. Η βιταμίνη Ε αποτελείται από οκτώ διαφορετικές παραλλαγές: α-, β-, γ- και δ-τοκοφερόλες και α-, β-, γ- και δ-τοκοτριενόλες. Η γ-τοκοφερόλη, και πιο πρόσφατα η δ-τοκοφερόλη, έχουν δείξει μεγαλύτερη ικανότητα να μειώνουν τη φλεγμονή, τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων και το φορτίο του όγκου. Πρόσφατα αποτελέσματα έχουν δείξει ότι οι γ-εμπλουτισμένες μικτές τοκοφερόλες αναστέλλουν την ανάπτυξη υπερπλασίας του μαστού και καρκινογένεσης σε ζωικά μοντέλα. Σε ανασκόπηση των Smolarek & Suh (2011) (189), συζητήθηκαν οι πιθανές διαφορές μεταξύ των παραλλαγμένων μορφών, των μοριακών στόχων και των προληπτικών για τον καρκίνο επιδράσεων των τοκοφερολών. Οι ερευνητές συνέστησαν ένα γ-εμπλουτισμένο μείγμα, γ- και δ-τοκοφερόλης, που είναι πολλά υποσχόμενοι παράγοντες για την πρόληψη του καρκίνου του μαστού και δικαιολογούν περαιτέρω διερεύνηση.

Οι μελέτες που έγιναν σε ανθρώπους παρουσίασαν ευρήματα σχετικά με τη θεραπεία με τοκοτριενόλη, που δε φάνηκε να σχετίζεται με υποτροπή του καρκίνου μαστού, αλλά οι ενδείξεις για πρόληψη ή θεραπεία του καρκίνου δεν ήταν ισχυρές. Η βιταμίνη Ε σε μορφή κολπικών υποθέτων φάνηκε να βοηθάει στον περιορισμό των συμπτωμάτων και επιπλοκών του καρκίνου του μαστού, ενώ σε μορφή γέλης μπορεί να εφαρμοστεί αποτελεσματικά για την επούλωση των δερματικών βλαβών σε οξείας δερματίτιδα έπειτα από ακτινοβολίες λόγω του καρκίνου. Μελέτη των Patel et al. (2025) (190) αναφέρθηκε στην οξεία ακτινοθεραπευτική δερματίτιδα (ARD), που είναι μια συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που βιώνουν οι ασθενείς που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία. Απαιτούνται αποτελεσματικά εργαλεία αξιολόγησης για την ακριβή μέτρηση και διαχείριση της επίδρασης της ARD στην ποιότητα ζωής των ασθενών και στα αποτελέσματα της

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

θεραπείας. Αισιόδοξα είναι τα ευρήματα από τη χρήση βιταμίνης Ε για την αντιμετώπιση της δερματίτιδας, αλλά απαιτούνται περαιτέρω μελέτες.

Η βιταμίνη Ε, μαζί με άλλες βιταμίνες και μικροθρεπτικά συστατικά, διαδραματίζει μια σειρά από φυσιολογικούς ρόλους στην ομοιόσταση του σώματος. Έχουν αναφερθεί θεραπευτικοί ρόλοι που δεν έχουν μελετηθεί και κατανοηθεί πλήρως. Οι Donnelly et al. (2022) (191) διερεύνησαν τις πρόσφατες τυχαιοποιημένες δοκιμές της βιταμίνης Ε στο πλαίσιο του καρκίνου, για να μελετηθεί εάν η βιταμίνη Ε έχει θεραπευτικό ρόλο. Οι μελέτες είχαν διαφορετικά μεθοδολογικά χαρακτηριστικά, συμπεριλαμβανομένων ορισμένων που χρησιμοποίησαν τη βιταμίνη Ε σε συνδυασμό με άλλες θεραπείες. Επιπλέον, λόγω των ετερογενών αποτελεσμάτων, είναι δύσκολο να γίνει μια συναίνεση σχετικά με την αποτελεσματικότητα της βιταμίνης Ε στη θεραπεία του καρκίνου. Σε ορισμένες περιπτώσεις, υπήρχαν ακόμη και υποδείξεις για βλάβη με τη συμπλήρωση βιταμίνης Ε. Επομένως, απαιτούνται καλά σχεδιασμένες, μεγάλες, προοπτικές RCTs που να μελετούν καθαρές ισομορφές της βιταμίνης Ε για να διαπιστωθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα αυτού του συμπληρώματος διατροφής.

Επιπρόσθετα, η συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού MTHFR Ala222Val και του κινδύνου καρκίνου του μαστού έχει μελετηθεί προηγουμένως αλλά είναι ακόμη και σήμερα ασαφής. Για να εξαχθεί μια ακριβέστερη εκτίμηση της σχέσης, πραγματοποιήθηκε μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση από τους Yu & Chen (2012) (192). Πραγματοποιήθηκε μια ολοκληρωμένη αναζήτηση μέσω έρευνας στις βάσεις δεδομένων MEDLINE, EMBASE, PubMed, Web of Science, Κινεζικής Βιοϊατρικής Λογοτεχνίας (CBM) και Εθνικής Υποδομής Γνώσης της Κίνας (CNKI) πριν από τον Αύγουστο του 2012. Υπολογίστηκαν λόγοι πιθανοτήτων (ORs) με διαστήματα εμπιστοσύνης 95% (CIs) για την εκτίμηση της ισχύος της συσχέτισης. Σε αυτή τη μετα-ανάλυση συμμετείχαν συνολικά 51 μελέτες, συμπεριλαμβανομένων 20.907 περιστατικών και 23.905 ομάδων ελέγχου. Συνολικά, βρέθηκαν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ του πολυμορφισμού Ala222Val του MTHFR και του κινδύνου καρκίνου του μαστού όταν όλες οι μελέτες συγκεντρώθηκαν στη μετα-ανάλυση (Ala/Ala vs Val/Val: OR=0,870, 95%CI=0,789-0,958, P=0,005; Ala/Val vs Val/Val: OR=0,895, 95%CI=0,821-0,976, P=0,012; κυρίαρχο μοντέλο: OR=0,882, 95%CI=0,808-0,963, P=0,005; και υπολειπόμενο μοντέλο: OR = 0,944, 95%CI=0,898-0,993, P=0,026; αλληλόμορφο Ala vs αλληλόμορφο Val: OR = 0,935, 95%CI=0,887-0,986, P=0,013). Στην ανάλυση υποομάδων ανά εθνικότητα, τα ίδια αποτελέσματα βρέθηκαν σε ασιατικούς πληθυσμούς, ενώ δεν βρέθηκαν

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

σημαντικές συσχετίσεις για όλα τα μοντέλα σύγκρισης σε άλλους πληθυσμούς Εθνικότητας. Οι παράγοντες των διατροφικών συνηθειών και των μικροσυστατικών που λαμβάνει ο πληθυσμός μέσω της διατροφής, του καπνίσματος, της κατανάλωσης αλκοόλ και άλλων περιβαλλοντικών παραγόντων αναγνωρίστηκαν ως βασικά στοιχεία που πρέπει να μελετηθούν εκτενώς, καθότι παρουσίασαν συσχετίσεις που δεν ήταν όμως αρκετά ισχυρές.

Η βιταμίνη Ε έχει διερευνηθεί για το αντικαρκινικό της δυναμικό, συμπεριλαμβανομένης της ικανότητάς της να αλλάζει τις γονιδιακές οδούς του καρκίνου, καθώς και να προάγει την αντιοξειδωτική και προοξειδωτική δράση. Η συστηματική ανασκόπηση των de Sousa Coelho et al. (2023) (193) είχε ως στόχο την αξιολόγηση της αντικαρκινικής και χημειοπροληπτικής δράσης διαφόρων ισομορφών της βιταμίνης Ε (τοκοφερόλες και τοκοτριενόλες) μέσω μελετών in vitro και in vivo. Η συστηματική ανασκόπηση καταχωρήθηκε στο PROSPERO (Αριθμός CRD4202126207) και η αναζήτηση πραγματοποιήθηκε σε τέσσερις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων (PubMed, Science Direct, Scopus και Web of Science) τον Ιούνιο του 2021 από τρεις ανεξάρτητους κριτές. Η εξίσωση αναζήτησης που χρησιμοποιήθηκε ήταν: "Συμπλήρωμα" ΚΑΙ ("Βιταμίνη Ε" Ή Τοκοφερόλη Ή Τοκοτριενόλη) ΚΑΙ "καρκίνος του μαστού" ΚΑΙ (χημειοθεραπεία Ή θεραπεία Ή πρόληψη). Συμπεριλήφθηκαν μελέτες in vitro και ζωικά μοντέλα καρκίνου του μαστού με συμπλήρωση τοκοφερόλης ή βιταμινών τοκοτριενόλης, μόνες τους ή σε συνδυασμό. Τα αποτελέσματα αποκάλυψαν 8546 σχετικές μελέτες που εντοπίστηκαν αρχικά στην αναζήτησή μας. Μετά την ανάλυση, συνολικά 12 μελέτες ήταν επιλέξιμες για αυτήν την συστηματική ανασκόπηση. Όλες οι μελέτες περιελάμβαναν ζωικά μοντέλα και 5 από αυτές πραγματοποίησαν επίσης πειράματα in vitro σε καρκινικές κυτταρικές σειρές. Οι μελέτες πραγματοποίησαν χορήγηση συμπληρωμάτων με τοκοφερόλες, μείγματα (τοκοφερόλες και τοκοτριενόλες) και συνθετικές μορφές βιταμίνης Ε. Υπήρξε σημαντική συσχέτιση της οιστραδιόλης, των δενδριτικών κυττάρων και της πτεροστιλβένης σε συνδυασμένη θεραπεία με βιταμίνη Ε. Η βιταμίνη Ε καθυστέρησε την ανάπτυξη του όγκου, μείωσε το μέγεθος του όγκου, τον πολλαπλασιασμό, τη βιωσιμότητα, την έκφραση γονιδίων κατά της αποπτωτικής δράσης και του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, και προκάλεσε αυξημένη ρύθμιση των προ-αποπτωτικών γονιδίων, των γονιδίων καταστολής όγκων και αυξημένη ανοσοαπόκριση. Οι επιδράσεις στους δείκτες οξειδωτικού στρες και την αντιοξειδωτική δράση ήταν αντικρουόμενες μεταξύ των μελετών. Μόνο μία μελέτη με συνθετική βιταμίνη Ε ανέφερε καρδιοτοξικότητα, αλλά δεν έδειξε γονοτοξικότητα της βιταμίνης Ε. Συμπερασματικά, οι ισομορφές της βιταμίνης Ε, μεμονωμένες ή συσχετισμένες, έδειξαν αντικαρκινική και χημειοπροληπτική δράση. Ωστόσο, λόγω της

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

ετερογένειας των μελετών, υπάρχει ανάγκη για περαιτέρω ανάλυση για να προσδιοριστεί η δόση, η μορφή, ο χρόνος χορήγησης και το στάδιο του καρκίνου του μαστού.

Οι τοκοτριενόλες, που βρίσκονται σε διάφορες φυσικές πηγές όπως το πίτουρο ρυζιού και το φοινικέλαιο, έχουν αναφερθεί ότι ασκούν διάφορες ευεργετικές ιδιότητες που προάγουν την υγεία, ειδικά έναντι χρόνιων ασθενειών, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου (194). Η συχνότητα εμφάνισης καρκίνου αυξάνεται ραγδαία σε όλο τον κόσμο, όχι μόνο λόγω της συνεχούς γήρανσης και της αύξησης του παγκόσμιου πληθυσμού, αλλά και λόγω της προσαρμογής στον δυτικό τρόπο ζωής, συμπεριλαμβανομένης της πρόσληψης δίαιτας υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και της χαμηλής σωματικής δραστηριότητας. Οι τοκοτριενόλες μπορούν να καταστείλουν την ανάπτυξη διαφόρων κακοηθειών, συμπεριλαμβανομένων εκείνων του μαστού, του πνεύμονα, των ωοθηκών, του προστάτη, του ήπατος, του εγκεφάλου, του παχέος εντέρου, του μυελώματος και του παγκρέατος. Αυτά τα ευρήματα, μαζί με το αναφερόμενο προφίλ ασφάλειας των τοκοτριενόλων σε υγιείς εθελοντές, ενθαρρύνουν περαιτέρω μελέτες σχετικά με την πιθανή εφαρμογή αυτών των ενώσεων στην πρόληψη και θεραπεία του καρκίνου. Απαιτούνται όμως περαιτέρω μελέτες για την καλύτερη κατανόηση των αλληλεπιδράσεων των γονιδίων μέσω πρόσληψης βιταμίνης Ε και την επίδρασή τους στην εμφάνιση του καρκίνου μαστού.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

Συμπεράσματα

Η παρούσα ανασκόπηση παρουσιάζει τη βιταμίνη Ε ως έναν καίριο παράγοντα με αντιοξειδωτική, αντιφλεγμονώδη, αλλά και γονιδιακή ρυθμιστική δράση όσον αφορά τον καρκίνο του μαστού. Η γονιδιακή της επίδραση έχει ποικίλες εφαρμογές και πιο συγκεκριμένα δύναται να λειτουργήσει ως βάση για εξατομικευμένες συμπεριλαμβάνοντας τις γενετικές διαφοροποιήσεις που φέρει το κάθε άτομο. Ωστόσο κρίνεται αναγκαίο στο προσεχές διάστημα και μελλοντικά να διεξαχθούν έρευνες που θα εστιάσουν στην αξιοποίηση της γονιδιακής γνώσης σε πρακτικό επίπεδο, δηλαδή σε επίπεδο εφαρμογής, για τη βελτίωση της αποτελεσματικότητας της βιταμίνης, αλλά και για τη διαμόρφωση κλινικών δοκιμών, οι οποίες θα ενισχύσουν την κλινική της αξία στον καρκίνο του μαστού. Σημαντικό είναι να πραγματοποιηθούν κλινικές δοκιμές σε μεγαλύτερους πληθυσμούς ανθρώπων, ανεξάρτητα από το φύλο, καθώς ακόμη και σήμερα είναι ελάχιστες οι μελέτες που έχουν διεξαχθεί για το αντικείμενο αυτό.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

Βιβλιογραφία

(1) Keith L. Moore, Arthur F. Dalley, Anne M.R. Agur, Κλινική Ανατομία 6η έκδοση, 2013, Broken Hill Publishers

(2) Peter J. Bazira, Harold Ellis, Vishy Mahadevan, Anatomy and physiology of the breast, 2022, Elsevier,, https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2021.11.015

(3) Platzer Werner , Shiozawa-Bayer Thomas, Εγχειρίδιο Περιγραφικής Ανατομικής 1: Κινητικό Σύστημα 4η έκδοση, Broken Hill Publishers, 2022, ISBN:9789963258147

(4) Drake Richard L, Wayne Vogl A, Adam Mitchell W. M., Gray's Ανατομία 3η έκδοση, 2021, Broken Hill Publishers, ISBN:9789925588152

(5) Simon et al, Breast Surgery, 7th Edition. A Companion to Specialist Surgical Practice, 2023, Elsevier

(6) Kühnel Wolfgang et al, Εγχειρίδιο Περιγραφικής Ανατομικής, Κινητικό Σύστημα - Εσωτερικά Όργανα, Νευρικό Σύστημα και Αισθητήρια Όργανα 4η έκδοση, Broken Hill Publishers, 2023, ISBN:9789925350834

(7) Andrea Goethals, Gopal Menon, Jessica Rose, Mastectomy, StatPearls 2024, PMID: 30855800 Bookshelf ID: NBK538212

(8) Werner Platzer, Helga Fritsch, Wolfgang Kohnel, Werner Kahle, Michael Frotscher, «ΕΓΧΕΙΡΙΔΙΟ ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ», Εκδόσεις Π.Χ.ΠΑΣΧΑΛΙΔΗΣ, Broken Hill Publishers, 2011

(9) Schmitz Frank, Kahle Werner , Frotscher Michael, Εγχειρίδιο Περιγραφικής Ανατομικής 3: Νευρικό Σύστημα & Αισθητήρια Όργανα 4η έκδοση, Broken Hill Publishers, 2022, ISBN:9789963258161

(10) Herrington Simon C, Muir's Παθολογική Ανατομική, Broken Hill Publishers, 2019, ISBN:9789925563166

(11) David J Dabbs, Breast Pathology third edition, 2024, Elsevier, e book

(12) Harold Ellis, Vishy Mahadevan, Anatomy and physiology of the breast, 2013, Elsevier

(13) Robert A. Jesinger,Breast Anatomy for the Interventionalist, 2014, Techniques in vascular and intervetional radiology

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

(14) Kirby I. Bland, Edward M. Copeland, V. Suzanne Klimberg, William J Gradishar, The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases, 2018, Elsevier, https://doi.org/10.1016/C2014-0-01946-6

(15) Netter Frank H, Netter Άτλας Ανατομίας του Ανθρώπου 3η έκδοση, Broken Hill Publishers , 2016, ISBN:9789963258888 ΤΟ ΕΒΑΛΑ ΣΤΗΝ ΑΓΓΕΙΩΣΗ

(16) Τζιούφας Α., Βλαχογιαννόπουλος Π., Μουτσόπουλου Αρχές Παθοφυσιολογίας, 2018, Broken Hill Publishers

(17) Rees Gareth , Καρκίνος , 2017 , Broken Hill Publishers , ISBN:9789603998501

(18) Andreoli Thomas, Carpenter , Cecil Βασική Παθολογία , 2017 , Broken Hill Publishers ISBN:9789963258703

(19) Hart Michael N. , Loeffler Agnes G. , Παθοφυσιολογία Νόσων , 2013 , Broken Hill Publishers , ISBN:9789963716326

(20) Francesco Pezzella , Mahvash Tavassoli ,David J. Kerr , Oxford Textbook of Cancer Biology , 2019 , Oxford University Press , ISBN: 9780198779452

(21) Yi Ding, Linsheng Zhang , Practical Oncologic Molecular Pathology , 2021 , Springer

(22) Ariana Znaor , Heba Fouad, Mariam Zahwe, et al , Cancer surveillance in the Eastern Mediterranean region: a 10-year International Agency for Research on Cancer–WHO Regional Office for the Eastern Mediterranean collaboration , 2025 , The Lancent Oncology , 26: e131–39.

(23) Sarah S. Jackson, Morgan A. Marks, Hormuzd A. , et al , Sex disparities in the incidence of 21 cancer types: Quantification of the contribution of risk factors , 2022 , Cancer Volume , ISSN0008-543X

(24) Breast cancer fact sheet, Global Cancer Observatory, International Agency for Research on Cancer , 2024, Retrieved from https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/20-breast-fact-sheet.pdf

(25) Oroian M., Escriche I. Antioxidants: Characterization, natural sources, extraction and analysis. Food Res Int. 2015 Aug;74:10-36. doi: 10.1016/j.foodres.2015.04.018. Epub 2015 Apr 20. PMID: 28411973.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

(26) Tim Adair , Lene Mikkelsen , Jessica Hooper , Azza Badr , Alan D Lopez , Assessing the policy utility of routine mortality statistics: a global classification of countries , Bull World Health Organisation , 2023 , PMID: 38046370

(27) Zahi Abdul-Sater, Deborah Mukherji, Salim M. Adib, Ali Shamseddine, Cancer registration in the Middle East, North Africa, and Turkey (MENAT) region: A tale of conflict, challenges, and opportunities , 2022 , Frontiers in oncology , DOI 10.3389/fonc.2022.1050168

(28) Louise Wilkinson, BA, BM, BCh, FRCR and Toral Gathani, FRCS, MD,MBBS, Understanding breast cancer as a global health concern, 2022, Published online inBr J Radiol, doi: 10.1259/bjr.20211033

(29) Edward Christopher Dee , Mathieu Laversanne , Nirmala Bhoo-Pathy , et al , Cancer incidence and mortality estimates in 2022 in southeast Asia: a comparative analysis , 2025 , The Lancet Oncology , doi: 10.1016/S1470-2045(25)00017-8

(30) Cohen et al , Modifiable risk factors in women at high risk of breast cancer: a systematic review , 2023 , BMC , https://doi.org/10.1186/s13058-023-01636-1

(31) Ferlay, J., Autier P., Boniol M., et al. 2007. Estimates of the Cancer incidence and mortality in Europe 2006. Annals of Oncology 2007, 18: 581-592

(32) Jalal et al, Factors for the Primary Prevention of Breast Cancer: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies , Journal of research in health sciences , 2021 , PMCID: PMC8957681

(33) Orantia-Burubda et al, Subtypes of Breast Cancer , 2022 , Exon Publications , DOI: 10.36255/exon-publications-breast-cancer-subtypes

(34) Lambertini et al, Reproductive behaviors and risk of developing breast cancer according to tumor subtype: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies , 2016 , Elsevier Ltd , DOI: 10.1016/j.ctrv.2016.07.006

(35) Tamimi et al, Traditional breast cancer risk factors in relation to molecular subtypes of breast cancer , 2012 , SpringerNature link, https://doi.org/10.1007/s10549-011-1702-0

(36) Kristin N Anderson , Richard B Schwab , Maria Elena Martinez , Reproductive Risk Factors and Breast Cancer Subtypes: A Review of the Literature , 2014 , SpringerNature link , https://doi.org/10.1007/s10549-014-2852-7

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

(37) Mao et al , Association of reproductive risk factors and breast cancer molecular subtypes: a systematic review and meta-analysis , 2023 , BMC Cancer , https://doi.org/10.1186/s12885-023-11049-0

(38) Fortner et al , Parity, breastfeeding, and breast cancer risk by hormone receptor status and molecular phenotype: results from the Nurses' Health Studies , 2019 , Breast Cancer Research , https://doi.org/10.1186/s13058-019-1119-y

(39) Li et al , Triple-negative breast cancer has worse overall survival and cause-specific survival than non-triple-negative breast cancer , 2016 , Springer nature link , https://doi.org/10.1007/s10549-016-4059-6

(40) Sisty et al , Reproductive risk factors in relation to molecular subtypes of breast cancer: Results from the nurses' health studies , 2015 , International Journal of Cancer , https://doi.org/10.1002/ijc.29968

(41) Gaudet et al , Pooled Analysis of Nine Cohorts Reveals Breast Cancer Risk Factors by Tumor Molecular Subtype , 2018 , Cancer Research , https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-18-0502

(42) Yin et al , Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress , 2020 , Breast Cancer Research , DOI: 10.1186/s13058-020-01296-5

(43) Tamimi et al, Traditional breast cancer risk factors in relation to molecular subtypes of breast cancer , 2012 , Breast Cancer Research Treatment, https://doi.org/10.1007/s10549-011-1702-0

(44) Holm et al , Assessment of Breast Cancer Risk Factors Reveals Subtype Heterogeneity , Cancer and research , 2017, https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-16-2574

(45) Cui et al , Interactions of hormone replacement therapy, body weight and bilateral oophorectomy in breast cancer risk , 2014 , Clinical Cancer Research, https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-2094

(46) Salagame et al , Menopausal Hormone Therapy use and breast cancer risk by receptor subtypes: Results from the New South Wales Cancer Lifestyle and EvaluAtion of Risk (CLEAR) study , 2018, Plos One , DOI: 10.1371/journal.pone.0205034

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

(47) Siegelmann-Danieli et al, Breast cancer in elderly women: outcome as affected by age, tumor features, comorbidities, and treatment approach , 2006 , Elsevier DOI: 10.3816/CBC.2006.n.014

(48) Lodi et al , Breast cancer in elderly women and altered clinico-pathological characteristics: a systematic review , Breast Cancer Research Treatment , Elsevier , 2017 , DOI: 10.1007/s10549-017-4448-5

(49) Benitez Fuentes et al , Global Stage Distribution of Breast Cancer at Diagnosis , Jama oncology , 2023 , doi:10.1001/jamaoncol.2023.4837

(50) American Cancer Society, 2025 , Key statistics for breast cancer in men, https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer-in-men/about/key-statistics.html

(51) World Health Organisation , Breast cancer, 2024 , https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer

(52) Co, Lee, Kwong , Delayed presentation, diagnosis, and psychosocial aspects of male breast cancer , 2020 , Cancer Medicine , DOI: 10.1002/cam4.2953

(53) World Cancer Research Fund , Alcohol and cancer : Let's talk, 2025 , https://www.wcrf.org/living-well/health-guides-cookbooks/alcohol-and-cancer-lets-talk/

(54) American Society Clinical Oncology , ASCO Releases Statement on Alcohol and Cancer Risk , 2017 , https://www.breastcancer.org/research-news/asco-statement-on-alcohol-and-risk

(55) Terry et al, Alcohol cessation and breast cancer risk stratified by hormone receptor status, 2024, Journal of the National Cancer Institute,PMID: 39639353

(56) Scala et al, Dose-response Relationships Between Cigarette Smoking and Breast Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-analysis , 2023 , Journal of Epidemiology , PMID: 36967121

(57) He et al, The relationship between tobacco and breast cancer incidence: A systematic review and meta-analysis of observational studies , 2022 , Frontiers in Oncology , PMID: 36185316

(58) Alkhaifi et al, The Association Between Smoking Status and Breast Cancer Recurrence: A Systematic Review , 2022, Journal of breast Cancer , DOI: 10.4048/jbc.2022.25.e23

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

(59) PDQ Cancer Genetics Editorial Board, BRCA1 and BRCA2: Cancer Risks and Management (PDQ®), 2024 , Health Professional Version, National Cancer Institute, Bookshelf ID: NBK589498

(60) Peng et al, Genetic alterations in LEP and ADIPOQ genes and risk for breast cancer: a meta-analysis , 2023 , frontiers in oncology , DOI: 10.3389/fonc.2023.1125189

(61) Zhang, Jin, Genetic associations between CYP24A1 polymorphisms and predisposition of cancer: A meta-analysis, 2020, The International Journal of Biological Markers, doi:10.1177/1724600820944408

(62) Liang et al, Association between CASC16 rs4784227 polymorphism and breast cancer susceptibility: A meta-analysis, 2021, Medicine Baltimore, doi: 10.1097/MD.0000000000026215

(63) Yan et al, Estimation of associations between MMP9 gene polymorphisms and breast cancer: Evidence from a meta-analysis, 2022, The International Journal of Biological Markers, doi:10.1177/17246008221076145

(64) Cao et al, Discovering the key genes and important DNA methylation regions in breast cancer, 2022, Hereditas, doi: 10.1186/s41065-022-00220-5

(65) Wen et al, Body mass index, weight change, and cancer prognosis: a meta-analysis and systematic review of 73 cohort studies, 2024, Elsevier ESMO open, doi: 10.1016/j.esmoop.2024.102241

(66) Shi et al, Role of body mass index and weight change in the risk of cancer: A systematic review and meta-analysis of 66 cohort studies, 2024 , Journal of global Health, doi: 10.7189/jogh.14.04067

(67) Han et al , How does weight gain since the age of 18 years affect breast cancer risk in later life? A meta-analysis, 2024, Breast Cancer Research, doi: 10.1186/s13058-024-01804-x

(68) Wang et al, Normal weight obesity, circulating biomarkers and risk of breast cancer: a prospective cohort study and meta-analysis, 2024, British Journal of Cancer , doi: 10.1038/s41416-024-02906-1

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

(69) Chlebowski et al, Dietary Modification and Breast Cancer Mortality: Long-Term Follow-Up of the Women's Health Initiative Randomized Trial, 2020, Journal of Clinical Oncology, DOI 10.1200/JCO.19.00435

(70) Bojková et al, Dietary Fat and Cancer—Which Is Good, Which Is Bad, and the Body of Evidence, 2020, International Journal of Morecular Sciencies, https://doi.org/10.3390/ijms21114114

(71) Gopinath et al, The Impact of Dietary Fat on Breast Cancer Incidence and Survival: A Systematic Review, 2022, Cureus, doi: 10.7759/cureus.30003

(72) World Health Organisation team, WHO updates guidelines on fats and carbohydrates, 2023, World Health Organisation,https://www.who.int/news/item/17-07-2023-who-updates-guidelines-on-fats-and-carbohydrates

(73) Lorgeril and Salen, Helping women to good health: breast cancer, omega-3/omega-6 lipids, and related lifestyle factors, 2014, BMC Medicine, https://doi.org/10.1186/1741-7015-12-54

(74) Yang et al, Ratio of n-3/n-6 PUFAs and risk of breast cancer: a meta-analysis of 274135 adult females from 11 independent prospective studies, 2014, BMC Cancer, https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-105

(75) Donnini et al, Balanced ω-3/ω-6 diet and overall cancer risk, 2013, BMC Medicine, DOI: 10.1186/1741-7015-12-54

(76) Farvid et al, Fruit and vegetable consumption in adolescence and early adulthood and risk of breast cancer: population based cohort study, 2016, BMJ, DOI: 10.1136/bmj.i2343

(77) Farvid, Barnett, Spence, Fruit and vegetable consumption and incident breast cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective studies, 2021, British Journal of Cancer, https://doi.org/10.1038/s41416-021-01373-2

(78) Romanos-Naclares et al, Healthful and Unhealthful Plant-Based Diets and Risk of Breast Cancer in U.S. Women: Results from the Nurses' Health Studies, 2021, Cancer Epidimiology Biomarkers and Prevention, https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-21-0352

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

(79) World Health Organisation Team, Increasing fruit and vegetable consumption to reduce the risk of noncommunicable diseases, 2023, World Health Organisation, https://www.who.int/tools/elena/interventions/fruit-vegetables-ncds

(80) American Cancer Society team, Tips for Eating Healthier, 2021, American Cancer Society, https://www.cancer.org/cancer/risk-prevention/diet-physical-activity/eat-healthy/add-fruits-and-veggies-to-your-diet.html

(81) Norat et al, Fruits and vegetables: updating the epidemiologic evidence for the WCRF/AICR lifestyle recommendations for cancer prevention, 2014, Springer, DOI: 10.1007/978-3-642-38007-5_3

(82) Norat et al, European Code against Cancer 4th Edition: Diet and cancer, 2015, Cancer Epidimiology, DOI: 10.1016/j.canep.2014.12.016

(83) Benetou et al,Vegetables and Fruits in Relation to Cancer Risk: Evidence from the Greek EPIC Cohort Study, 2008, Cancer Epidemiol Biomarkers Prevention, https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-07-2665

(84) Mullie et al, Relation between Breast Cancer and High Glycemic Index or Glycemic Load: A Meta-analysis of Prospective Cohort Studies, 2015, Critical Reviews in Food Science and Nutrition, https://doi.org/10.1080/10408398.2012.718723

(85) Li et al, Dietary carbohydrate intake is associated with a lower risk of breast cancer: A meta-analysis of cohort studies, 2022, Elsevier, https://doi.org/10.1016/j.nutres.2022.01.004

(86) Schlesinger et al, Carbohydrates, glycemic index, glycemic load, and breast cancer risk: a systematic review and dose–response meta-analysis of prospective studies, 2017, Nutrition Reviews, https://doi.org/10.1093/nutrit/nux010

(87) Farvid et al, Types of carbohydrate intake and breast cancer survival, 2021, European Journal of Nutrition, https://doi.org/10.1007/s00394-021-02517-z

(88) Xiao et al, Associations between dietary patterns and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies, 2019, Breast Cancer Research, https://doi.org/10.1186/s13058-019-1096-1

(89) World Health Organisation team, Carbohydrate intake for adults and children, 2023, World Health Organisation, https://www.who.int/publications/b/69157

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

(90) American Cancer Society team, Cancer Facts & Figures 2023, 2023, American Cancer Society, https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2023/2023-cancer-facts-and-figures.pdf

(91) American Institute for Cancer Research team, Calories or Carbs? Weight, Health and Cancer Prevention, 2014, American Institute for Cancer Research, https://www.aicr.org/resources/blog/calories-or-carbs-weight-health-and-cancer-prevention

(92) World Health Organisation team, Ευρωπαικός κώδικας κατά του καρκίνου, 2016, World Health Organisation, https://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/el/

(93) Jayedi et al, Dietary glycemic index, glycemic load, and chronic disease: an umbrella review of meta-analyses of prospective cohort studies, 2020, Critical Reviews in Food Science and Nutrition, https://doi.org/10.1080/10408398.2020.185416

(94) Allen , Micronutrients — Assessment, Requirements, Deficiencies, and Interventions, 2025, The New England Journal of Medicine, DOI: 10.1056/NEJMra2314150

(95) Gush, Shah and Gilani, Chapter 23 - Macronutrients and micronutrients, 2021, Academic Press, https://doi.org/10.1016/B978-0-12-821573-9.00023-0

(96) World Health Organisation team, Cancer, 2017, World Health Organisation, https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer

(97) World Health Organisation team, IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans, 2025, World Health Organisation, https://monographs.iarc.who.int/list-of-classification

(98) American Institute for Cancer Research team, AICR's Foods that Fight Cancer™ and Foods to Steer Clear Of, Explained, 2024, American Institute for Cancer Research, https://www.aicr.org/cancer-prevention/food-facts/

(99) Paluch-Shimon et al, ESO-ESMO Fifth International Consensus Guidelines for Breast Cancer in Young Women (BCY5), 2022, European Society for Medical Oncology, DOI: 10.1016/j.annonc.2022.07.007

(100) Hossain et al, Vitamin D and breast cancer: A systematic review and meta-analysis of observational studies, 2018, Elsevier Ltd on behalf of European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, DOI: 10.1016/j.clnesp.2018.12.085

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

(101) Forma et al, Micronutrient Status and Breast Cancer: A Narrative Review, 2024, International Journal of Morecular Sciences, https://doi.org/10.3390/ijms25094968

(102) Mokbel and Mokbel, Chemoprevention of Breast Cancer With Vitamins and Micronutrients: A Concise Review, 2019, In vivo, DOI: 10.21873/invivo.11568

(103) Cuenca-Micó and Aceves, Micronutrients and Breast Cancer Progression: A Systematic Review, 2020, Nutrients, DOI: 10.3390/nu12123613

(104) Chakraborty, Guha and Chakraborty, Micronutrients in Preventing Cancer: A Critical Review of Research, 2020, Asian Pacific Journal of Cancer Biology, DOI:10.31557/APJCB.2020.5.3.119

(105) Radomska et al, Selenium as a Bioactive Micronutrient in the Human Diet and Its Cancer Chemopreventive Activity, 2021, Nutrients, doi: 10.3390/nu13051649

(106) Bernstein et al, Ανακαλύπτοντας τη Διατροφή, 2022, Broken Hill Publishers , ISBN: 9789925588978

(107) Zhang et al, Association of vitamin C intake with breast cancer risk and mortality: a meta-analysis of observational studies, 2020, Aging, DOI: 10.18632/aging.103769

(108) Fagbohun et al, Role of Antioxidant Vitamins and Other Micronutrients on Regulations of Specific Genes and Signaling Pathways in the Prevention and Treatment of Cancer, 2023, International Journal of Morecular Sciences, DOI: 10.3390/ijms24076092

(109) Bender, Εισαγωγή στη Διατροφή και τον Μεταβολισμό, 2019, Broken Hill Publishers, ISBN: 9789925563227

(110) Egnell et al, B-Vitamin Intake from Diet and Supplements and Breast Cancer Risk in Middle-Aged Women: Results from the Prospective NutriNet-Santé Cohort, 2017, Nutrients, DOI: 10.3390/nu9050488

(111) Xie et al, Study on the correlation between B vitamins and breast cancer, 2023, BMC, https://doi.org/10.1186/s12935-023-02860-7

(112) Agudo, Fonseca-Nunes, and Jakszyn, Systematic Review and Meta-analysis on Iron and Cancer Risk—Response, 2014, Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention, American Association for Cancer Research, doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0339

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

(113) Martinez, Kohlmeier, and Raffaele, Αρχές Διατροφογενετικής και Διατροφογενομικής: Αρχές Εξατομικευμένης Διατροφής, 2024, Broken Hill Publishers, ISBN: 9789925350612

(114) Abraham et al, Vitamin E and its anticancer effects, 2018, Critical Reviews in Food Science and Nutrition, https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1474169

(115) Markowska et al, Role of Vitamin E in Selected Malignant Neoplasms in Women, 2021, Nutrition and Cancer, DOI: 10.1080/01635581.2021.1952626

(116) Gurer et al, The Role of Oxidative Stress Modulators in Breast Cancer, 2018, Bentham Science Publishers, DOI: https://doi.org/10.2174/0929867324666170711114336

(117) Łukasiewicz et al, Breast Cancer—Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies—An Updated Review, 2021, Cancers, https://doi.org/10.3390/cancers13174287

(118) World Health Organisation team, Cancer, 2025, World Health Organisation, https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer

(119) Waks and Winer, Breast Cancer TreatmentA Review, 2017, Jama Network, 2019;321;(3):288-300. doi:10.1001/jama.2018.19323

(120) Gress et al, Principles of Cancer Staging, 2017, American Joint Committee on Cancer - American College of Surgeons, DOI 10.1007/978-3-319-40618-3_1

(121) Somashekharaiah Chandraprasad, Dey and Swamy, 1 - Introduction to cancer and treatment approaches, 2022, Academic Press Elsevier, https://doi.org/10.1016/B978-0-323-90951-8.00010-2

(122) Rakha, Tse and Quinn, An update on the pathological classification of breast cancer, 2022, Wiley Breast Cancer Awareness Collection, https://doi.org/10.1111/his.1478

(123) Watkins, Overview of breast cancer, 2019, Journal of the American Academy of Physician Assistants, DOI: 10.1097/01.JAA.0000580524.95733.3d

(124) Ren et al, Global guidelines for breast cancer screening: A systematic review, 2022, Elsevier, DOI: 10.1016/j.breast.2022.04.003

(125) Łukasiewicz et al, Breast Cancer-Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies-An Updated Review, 2021,Cancers (Basel), doi: 10.3390/cancers13174287

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

(126) Achicanoy Puchana et al, Mucinous carcinoma of the breast: Diagnosis and management of an unusually young patient, 2022, Elsevier, https://doi.org/10.1016/j.radcr.2022.02.011

(127) Muhammad Akram, Mehwish Iqbal, Muhammad Daniyal and Asmat Ullah Khan, Awareness and current knowledge of breast cancer, 2017, Biological Research, DOI 10.1186/s40659-017-0140-9

(128) American National Cancer Institute team, American Joint Committee on Cancer (AJCC), 2024, (201) American National Cancer Institute, https://training.seer.cancer.gov/staging/systems/ajcc.html

(129) Sarah S. Jackson, Morgan A. Marks, Hormuzd A. , et al , Sex disparities in the incidence of 21 cancer types: Quantification of the contribution of risk factors , 2022 , Cancer Volume , ISSN0008-543X

(130) Giuliano, Edge and Hortobagyi, Eighth Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Breast Cancer, 2018, Breast Oncology Springer Nature, DOI https://doi.org/10.1245/s10434-018-6486-6

(131) Gennari et al, ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer, 2021 European Society for Medical Oncology, Elsevier, DOI: 10.1016/j.annonc.2021.09.019

(132) He et al, A review on methods for diagnosis of breast cancer cells and tissues, 2020, Cell profilation in basic and clinical sciencies, doi: 10.1111/cpr.12822

(133) Barba et al, Breast cancer, screening and diagnostic tools: All you need to know, 2020, European School of Oncology – Review Elsevier, DOI: 10.1016/j.critrevonc.2020.103174

(134) Peto R., Davies C., Godwin J., et al, Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomized trials. Lancet. 2012, 379(9814):432-444.

(135) National Cancer Institute's team, Breast Cancer Screening (PDQ®)–Patient Version, 2025, National Cancer Institute, PMID: 26389160

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

(136) UK Cancer Research team, Tests for breast cancer, 2023, (209) UK Cancer Research, https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/breast-cancer/getting-diagnosed/tests

(137) European network of breast cancer survivals team, Breast Cancer: Understanding Symptoms, Prevention, Diagnosis, and Treatment, 2025, European network of breast cancer survivals, https://beatcancer.eu/resources/survivorship/article/breast-cancer-symptoms-prevention-diagnosis/?gad_source=1&gad_campaignid=20984726108&gclid=Cj0KCQjwhafEBhCcARIsAEGZEKJc6k_NkzPaki1XOCpMrxpom73O5EyAPPZy5aVKRsKSCUzfunKDkjQaAoRcEALw_wcB

(138) Mann et al, Breast MRI: EUSOBI recommendations for women's information, 2015, Eur Raiol, DOI 10.1007/s00330-015-3807-z

(139) Louise Wilkinson, BA, BM, BCh, FRCR and Toral Gathani, FRCS, MD,MBBS, Understanding breast cancer as a global health concern, 2022, Published online inBr J Radiol, doi: 10.1259/bjr.20211033

(140) Sun et al, Risk Factors and Preventions of Breast Cancer, 2017, International Journal of Biological Sciences, DOI: 10.7150/ijbs.2163

(141) Poorolajal et al, Factors for the Primary Prevention of Breast Cancer: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies, 2021, Journal of Research in health Sciences, DOI: 10.34172/jrhs.2021.57

(142) Britt, Cuzick and Phillips, Key steps for effective breast cancer prevention, 2020, Nature Reviews Cancer, DOI: 10.1038/s41568-020-0266-x

(143) Winters et al, Chapter One - Breast Cancer Epidemiology, Prevention, and Screening, Elsevier, https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.07.002

(144) Telli, Gradishar and Ward, NCCN Guidelines Updates: Breast Cancer, 2019, Journal of the National Comprehensive Cancer Network, DOI: 10.6004/jnccn.2019.5006

(145) Gradishar et al, Breast Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2022, Journal of the National Comprehensive Cancer Network, DOI: 10.6004/jnccn.2022.0030

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

(146) Loibl et al, Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up, 2023, European Society for Medical Oncology, DOI: 10.1016/j.annonc.2023.11.016

(147) Katsura et al, Breast cancer: presentation, investigation and management, 2022, British Journal of Hospital Medicine London, DOI: 10.12968/hmed.2021.0459

(148) Barrios, Global challenges in breast cancer detection and treatment, 2022, Elsevier, https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.02.003

(149) Smolarz , Nowak and Romanowicz, Breast Cancer-Epidemiology, Classification, Pathogenesis and Treatment (Review of Literature), 2022, Cancers (Basel), DOI: 10.3390/cancers14102569

(150) Barzaman et al, Breast cancer: Biology, biomarkers, and treatments, 2020, International Immunopharmacology, DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106535

(151) Burguin, Diorio and Durocher, Breast Cancer Treatments: Updates and New Challenges, 2021, Journal of Personalized medicine, DOI: 10.3390/jpm11080808

(152) Huber-Keener, Cancer genetics and breast cancer, 2022, Elsevier, https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2022.01.007

(153) Criscitiello and Corti, Breast Cancer Genetics: Diagnostics and Treatment, 2022, Genes (Basel), DOI: 10.3390/genes13091593

(154) Tsang and Tse, Molecular Classification of Breast Cancer, 2020, Advances in Anatomic Pathology, DOI: 10.1097/PAP.0000000000000232

(155) Takaoka and Miki, BRCA1 gene: function and deficiency, 2018, International Journal of Clinic Oncology, DOI: 10.1007/s10147-017-1182-2

(156) Pojol et al, Predominance of BRCA2 Mutation and Estrogen Receptor Positivity in Unselected Breast Cancer with BRCA1 or BRCA2 Mutation, 2022, Cancers Basel, DOI: 10.3390/cancers14133266

(157) Godet and Gilkes, BRCA1 and BRCA2 mutations and treatment strategies for breast cancer, 2017, Integrative Cancer Science and therapeutics, DOI: 10.15761/ICST.1000228

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

(158) Petrucelli, Daly and Pal, BRCA1- and BRCA2-Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer, 2025, Gene Reviews, PMID: 20301425

(159) Rebbeck et al, Inheritance of deleterious mutations at both BRCA1 and BRCA2 in an international sample of 32,295 women, 2016, Breast Cancer Research, DOI: 10.1186/s13058-016-0768

(160) Saleem et al, The BRCA1 and BRCA2 Genes in Early-Onset Breast Cancer Patients, 2020, Advances in experimental Medicine and Biology, DOI: 10.1007/5584_2018_147

(161) Liu et al, Tumor suppressor p53 and metabolism, 2019, Journal of Molecular cell Biology, DOI: 10.1093/jmcb/mjy070

(162) Marvalim, Datta and Lee, Role of p53 in breast cancer progression: An insight into p53 targeted therapy, 2023, Theranostics, DOI: 10.7150/thno.81847

(163) Galli et al, Vitamin E: Emerging aspects and new directions, 2017, Elsevier, https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.09.017

(164) Peh et al, Vitamin E therapy beyond cancer: Tocopherol versus tocotrienol, 2016, Elsevier, https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2015.12.003

(165) Turck et al, Scientific opinion on the tolerable upper intake level for vitamin E, 2024, European Food Safety Authority. EFSA Journal, https://doi.org/10.2903/j.efsa.2024.8953

(166) Lobo and Hadler, Vitamin E deficiency in childhood: a narrative review, 2023, Nutrition research review, DOI: 10.1017/S0954422422000142

(167) Takahashi et al, Vitamin C and vitamin E double-deficiency increased neuroinflammation and impaired conditioned fear memory,2019, Archives of biochemistry and biophysics, DOI: 10.1016/j.abb.2019.01.003

(168) Hao et al, Dietary vitamin E intake and risk of Parkinson's disease: a cross-sectional study, 2024, Frontiers in nutrition, DOI: 10.3389/fnut.2023.1289238

(169) Otero and Bernolo, 1 - General principles in nutrigenomics and nutrigenetics, 2023, Elsevier, https://doi.org/10.1016/B978-0-12-824412-8.00018-7

(170) Smolarek AK, So JY, Burgess B, Kong AN, Reuhl K, Lin Y, Shih WJ, Li G, Lee MJ, Chen YK, Yang CS, Suh N. Dietary administration of δ- and γ-tocopherol inhibits

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

tumorigenesis in the animal model of estrogen receptor-positive, but not HER-2 breast cancer. Cancer Prev Res (Phila). 2012 Nov;5(11):1310-20. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-12-0263. Epub 2012 Sep 10. PMID: 22964476; PMCID: PMC3491089.

(171) Smolarek AK, So JY, Thomas PE, Lee HJ, Paul S, Dombrowski A, Wang CX, Saw CL, Khor TO, Kong AN, Reuhl K, Lee MJ, Yang CS, Suh N. Dietary tocopherols inhibit cell proliferation, regulate expression of ERα, PPARγ, and Nrf2, and decrease serum inflammatory markers during the development of mammary hyperplasia. Mol Carcinog. 2013 Jul;52(7):514-25. doi: 10.1002/mc.21886. Epub 2012 Mar 2. PMID: 22389237; PMCID: PMC3374909.

(172) Das Gupta S, Sae-tan S, Wahler J, So JY, Bak MJ, Cheng LC, Lee MJ, Lin Y, Shih WJ, Shull JD, Safe S, Yang CS, Suh N. Dietary γ-Tocopherol-Rich Mixture Inhibits Estrogen-Induced Mammary Tumorigenesis by Modulating Estrogen Metabolism, Antioxidant Response, and PPARγ. Cancer Prev Res (Phila). 2015 Sep;8(9):807-16. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-15-0154. Epub 2015 Jun 30. PMID: 26130252; PMCID: PMC4560648.

(173) Das Gupta S, So JY, Wall B, Wahler J, Smolarek AK, Sae-Tan S, Soewono KY, Yu H, Lee MJ, Thomas PE, Yang CS, Suh N. Tocopherols inhibit oxidative and nitrosative stress in estrogen-induced early mammary hyperplasia in ACI rats. Mol Carcinog. 2014 Sep;54(9):916-25. doi: 10.1002/mc.22164. Epub 2014 Apr 30. PMID: 24782330; PMCID: PMC4492905.

(174) Bak MJ, Das Gupta S, Wahler J, Lee HJ, Li X, Lee MJ, Yang CS, Suh N. Inhibitory Effects of γ- and δ-Tocopherols on Estrogen-Stimulated Breast Cancer *In Vitro* and *In Vivo*. Cancer Prev Res (Phila). 2017 Mar;10(3):188-197. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-16-0223. Epub 2017 Jan 17. PMID: 28096236; PMCID: PMC5337152

(175) Das Gupta S, Patel M, Wahler J, Bak MJ, Wall B, Lee MJ, Lin Y, Shih WJ, Cai L, Yang CS, Suh N. Differential Gene Regulation and Tumor-Inhibitory Activities of Alpha-, Delta-, and Gamma-Tocopherols in Estrogen-Mediated Mammary Carcinogenesis. Cancer Prev Res (Phila). 2017 Dec;10(12):694-703. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-17-0190. Epub 2017 Sep 28. PMID: 28972008; PMCID: PMC5826717.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

(176) Bak MJ, Furmanski P, Shan NL, Lee HJ, Bao C, Lin Y, Shih WJ, Yang CS, Suh N. Tocopherols inhibit estrogen-induced cancer stemness and OCT4 signaling in breast cancer. Carcinogenesis. 2018 Jul 30;39(8):1045-1055. doi: 10.1093/carcin/bgy071. PMID: 29846560; PMCID: PMC6067126.

(177) Bak MJ. Tocopherols inhibit the estrogen-stimulated expansion of cancer stem cells via down-regulation of OCT4 and NFκB. Cancer Research. 2017 Jul 1;77(13_Supplement):5261.

(178) Wei CW, Yu YL, Chen YH, Hung YT, Yiang GT. Anticancer effects of methotrexate in combination with α-tocopherol and α-tocopherol succinate on triple-negative breast cancer. Oncol Rep. 2019 Mar;41(3):2060-2066. doi: 10.3892/or.2019.6958. Epub 2019 Jan 9. PMID: 30628707.

(179) Hall KT, Buring JE, Mukamal KJ, Vinayaga Moorthy M, Wayne PM, Kaptchuk TJ, Battinelli EM, Ridker PM, Sesso HD, Weinstein SJ, Albanes D, Cook NR, Chasman DI. COMT and Alpha-Tocopherol Effects in Cancer Prevention: Gene-Supplement Interactions in Two Randomized Clinical Trials. J Natl Cancer Inst. 2019 Jul 1;111(7):684-694. doi: 10.1093/jnci/djy204. PMID: 30624689; PMCID: PMC6624170.

(180) Zhao H, Wu S, Liu H, Luo Z, Sun J, Jin X. Relationship between food-derived antioxidant vitamin intake and breast cancer risk: a mendelian randomized study. Eur J Nutr. 2023 Sep;62(6):2365-2373. doi: 10.1007/s00394-023-03158-0. Epub 2023 Apr 26. PMID: 37100890.

(181) Xin J, Jiang X, Ben S, Yuan Q, Su L, Zhang Z, Christiani DC, Du M, Wang M. Association between circulating vitamin E and ten common cancers: evidence from large-scale Mendelian randomization analysis and a longitudinal cohort study. BMC Med. 2022 May 11;20(1):168. doi: 10.1186/s12916-022-02366-5. Erratum in: BMC Med. 2022 Jul 29;20(1):281. doi: 10.1186/s12916-022-02493-z. PMID: 35538486; PMCID: PMC9092790.

(182) Lee SA, Lee KM, Yoo KY, Noh DY, Ahn SH, Kang D. Combined effects of antioxidant vitamin and NOS3 genetic polymorphisms on breast cancer risk in women. Clin Nutr. 2012 Feb;31(1):93-8. doi: 10.1016/j.clnu.2011.08.005. Epub 2011 Aug 27. PMID: 21872972.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

(183) Kim MK, Ahn SH, Son BH, Sung MK. Plasma antioxidant concentration, not superoxide dismutase polymorphism, is associated with breast cancer risk in Korean women. Nutr Res. 2010 Oct;30(10):705-13. doi: 10.1016/j.nutres.2010.09.012. PMID: 21056286.

(184) Kakkoura MG, Demetriou CA, Loizidou MA, Loucaides G, Neophytou I, Malas S, Kyriacou K, Hadjisavvas A. MnSOD and CAT polymorphisms modulate the effect of the Mediterranean diet on breast cancer risk among Greek-Cypriot women. Eur J Nutr. 2016 Jun;55(4):1535-44. doi: 10.1007/s00394-015-0971-5. Epub 2015 Jul 1. PMID: 26130326.

(185) Nesaretnam K, Selvaduray KR, Abdul Razak G, Veerasenan SD, Gomez PA. Effectiveness of tocotrienol-rich fraction combined with tamoxifen in the management of women with early breast cancer: a pilot clinical trial. Breast Cancer Res. 2010;12(5):R81. doi: 10.1186/bcr2726. Epub 2010 Oct 8. PMID: 20929592; PMCID: PMC3096974.

(186) Keshavarzi Z, Janghorban R, Alipour S, Tahmasebi S, Jokar A. The effect of vitamin D and E vaginal suppositories on tamoxifen-induced vaginal atrophy in women with breast cancer. Support Care Cancer. 2019 Apr;27(4):1325-1334. doi: 10.1007/s00520-019-04684-6. Epub 2019 Feb 7. PMID: 30729333.

(187) Martella S, Rietjens M, Lohsiriwat V, Lazzari R, Vavassori A, Jereczek B, Lazzati V, Leonardi M, Petit J. Acute radiation dermatitis in breast cancer: topical therapy with vitamin E acetate in lipophilic gel base. Ecancermedicalscience. 2010;4:190. doi: 10.3332/ecancer.2010.190. Epub 2010 Dec 23. PMID: 22276039; PMCID: PMC3234031.

(188) Smolarek AK, So JY, Thomas PE, Lee HJ, Paul S, Dombrowski A, Wang CX, Saw CL, Khor TO, Kong AN, Reuhl K, Lee MJ, Yang CS, Suh N. Dietary tocopherols inhibit cell proliferation, regulate expression of ERα, PPARγ, and Nrf2, and decrease serum inflammatory markers during the development of mammary hyperplasia. Mol Carcinog. 2013 Jul;52(7):514-25. doi: 10.1002/mc.21886. Epub 2012 Mar 2. PMID: 22389237; PMCID: PMC3374909.

(189) Smolarek AK, Suh N. Chemopreventive activity of vitamin E in breast cancer: a focus on γ- and δ-tocopherol. Nutrients. 2011 Nov;3(11):962-86. doi: 10.3390/nu3110962. Epub 2011 Nov 14. PMID: 22254089; PMCID: PMC3257724.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250

(190) Patel P, Rahman SM, Behroozian T, Finkelstein S, Kanee L, Zhang E, Banerjee S, Aquilano M, Bonomo P, Chan RJ, Chow E, Chan AW, Yee Kwan JY, Lee SF, Wong H, van den Hurk C, Trombetta M, Ryan Wolf J; Multinational Association of Supportive Care in Cancer MASCC Oncodermatology Study Group Radiation Dermatitis Tools Working Group. Systematic review of the tools and outcomes for the assessment of acute radiation dermatitis severity. Clin Transl Radiat Oncol. 2025 May 9;53:100977. doi: 10.1016/j.ctro.2025.100977. PMID: 40502854; PMCID: PMC12152637.

(191) Donnelly J, Appathurai A, Yeoh HL, Driscoll K, & Faisal W. Vitamin E in Cancer Treatment: A Review of Clinical Applications in Randomized Control Trials. Nutrients, 2022; 14(20), 4329. https://doi.org/10.3390/nu14204329

(192) Yu L, Chen J. Association of MTHFR Ala222Val (rs1801133) polymorphism and breast cancer susceptibility: An update meta-analysis based on 51 research studies. Diagn Pathol. 2012 Dec 7;7:171. doi: 10.1186/1746-1596-7-171. PMID: 23217001; PMCID: PMC3536596.

(193) Aggarwal V, Kashyap D, Sak K, Tuli HS, Jain A, Chaudhary A, Garg VK, Sethi G, Yerer MB. Molecular Mechanisms of Action of Tocotrienols in Cancer: Recent Trends and Advancements. Int J Mol Sci. 2019 Feb 2;20(3):656. doi: 10.3390/ijms20030656. PMID: 30717416; PMCID: PMC6386883.

(194) de Sousa Coelho MDPS, Pereira IC, de Oliveira KGF, Oliveira IKF, Dos Santos Rizzo M, de Oliveira VA, Carneiro da Silva FC, Torres-Leal FL, de Castro E Sousa JM. Chemopreventive and anti-tumor potential of vitamin E in preclinical breast cancer studies: A systematic review. Clin Nutr ESPEN. 2023 Feb;53:60-73. doi: 10.1016/j.clnesp.2022.11.001. Epub 2022 Nov 4. PMID: 36657931.

Institutional Repository - Library & Information Centre - University of Thessaly
03/09/2026 15:17:06 EEST - 216.73.216.250