



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**  
**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**  
**Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ**



**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**Η συμβολή της διατροφής στην πρόληψη της υποτροπής του  
πρώιμου καρκίνου του μαστού**

Τσιάννα Ελένη

Φαρμακοποιός

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

Εμμανουήλ Σαλούστρος, Επίκουρος Καθηγητής Ογκολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου  
Θεσσαλίας, Επιβλέπων Καθηγητής

Αντιγόνη Πουλτσίδα, Επίκουρος Καθηγήτρια Γενικής Χειρουργικής, Ιατρική Σχολή  
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Μαρία Ιωάννου, Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου  
Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, 2021



**UNIVERSITY OF THESSALY**  
**SCHOOL OF HEALTH SCIENCES**  
**FACULTY OF MEDICINE**  
**POSTGRADUATE STUDIES PROGRAM**  
**NUTRITION IN HEALTH AND DISEASE**



**The role of dietary factors in prevention of early breast cancer  
recurrence**

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

---

Περιεχόμενα .....	3
Περίληψη.....	5
Abstract .....	6
Εισαγωγή.....	7
Γενικό Μέρος .....	9
1 Καρκίνος του Μαστού .....	9
1.1 Επιδημιολογία.....	9
1.2 Τύποι.....	100
1.2.1 Μη διηθητικοί (In Situ).....	10
1.2.2 Διηθητικοί .....	11
1.3 Παράγοντες κινδύνου .....	14
1.4 Διάγνωση .....	16
1.4.1 Απεικονιστικές Μέθοδοι .....	16
1.4.2 Παθολογική αξιολόγηση .....	19
1.4.3 Απεικόνιση και σταδιοποίηση <b>Σφάλμα! Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης.</b>	
1.5 Θεραπευτική Αντιμετώπιση .....	21
2 Η διατροφή μετά τον καρκίνο του μαστού .....	23
2.1 Σωματικό βάρος και πρόγνωση .....	23
2.1.1 Παχυσαρκία.....	23
2.1.2 Μελέτες παρέμβασης .....	24
2.2 Φυσική δραστηριότητα.....	25
2.3 Η διατροφή ως μέσο παρέμβασης .....	26
2.3.1 Πρωτεΐνες .....	26
2.3.2 Υδατάνθρακες .....	28
2.3.3 Βιταμίνες και ιχνοστοιχεία.....	29

2.3.4	Γαλακτοκομικά προϊόντα.....	30
2.3.5	Προϊόντα σόγιας.....	31
2.3.6	Αλκοόλ.....	32
3	<b>Διατροφικές αλλαγές μετά τον καρκίνο του μαστού</b> <b>Σφάλμα! Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης.</b>	
3.1	Ποιότητα Ζωής.....	34
3.2	Σχέση ποιότητας ζωής και διατροφής σε ογκολογικούς ασθενείς.....	35
3.3	Διατροφικές συμπεριφορές μετά τον καρκίνο του μαστού.....	37
3.4	Διαιτητικά Πρότυπα.....	38
3.5	Μεσογειακή διατροφή.....	40
3.6	Χορτοφαγική διατροφή.....	41
3.7	Διατροφή χαμηλών λιπαρών.....	42
3.8	Διατροφή χαμηλών υδατανθράκων.....	43
	Συμπεράσματα.....	44
	Βιβλιογραφικές αναφορές.....	47

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

---

Δεδομένων των πρόσφατων εξελίξεων στη διάγνωση και τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού, ο αριθμός των γυναικών με ιστορικό πρώιμου καρκίνου μαστού αυξάνεται συνεχόμενα και σταθερά. Η διατροφή στους ασθενείς με καρκίνο του μαστού όμως εξακολουθεί να αποτελεί αμφιλεγόμενο ζήτημα, που απασχολεί αρκετά τις ασθενείς. Εκτός αυτού, η ποιότητα ζωής έχει ιδιαίτερη σημασία για τους ογκολογικούς ασθενείς καθώς η διατροφική κατάσταση έχει σημαντική επίδραση στην ποιότητα ζωής και στο αίσθημα ευεξίας. Οι ασθενείς με καρκίνο του μαστού διατρέχουν επίσης μεγαλύτερο κίνδυνο αύξησης ή μείωσης βάρους μετά τη διάγνωση. Ο σκοπός αυτής της διπλωματικής εργασίας είναι η ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας σχετικά με την επίδραση της διατροφής στην υποτροπή του πρώιμου καρκίνου του μαστού.

**Λέξεις- κλειδιά:** καρκίνος του μαστού, διατροφή, ποιότητα ζωής, υποτροπή.

## **ABSTRACT**

---

Given recent developments in the diagnosis and treatment of breast cancer, the number of breast cancer survivors is steadily increasing. Nutrition for breast cancer patients, however, remains a controversial issue. In addition, quality of life is of particular importance for cancer patients as nutritional status has a significant effect on quality of life and well-being of breast cancer survivors. Breast cancer survivors are also at greater risk of gaining or losing weight after diagnosis. The purpose of this dissertation is to review the existing literature regarding the effect of diet on the prevention of disease recurrence in women with early breast cancer.

**Keywords:** breast cancer, diet, quality of life, recurrence.

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

---

Ο αριθμός των ανθρώπων που επιβιώνουν μετά από διάγνωση καρκίνου διαρκώς αυξάνεται, γεγονός που οφείλεται στην έγκαιρη διάγνωση και στη βελτίωση κι εξειδίκευση της θεραπευτικής. Η συγκεκριμένη διαπίστωση αυξάνει το ενδιαφέρον για τη μελέτη παραγόντων του τρόπου ζωής, όπως η διατροφή, που μπορεί να αποτελέσουν μέσο μείωσης των μακροπρόθεσμων επιπτώσεων του καρκίνου[1]. Η διάγνωση ενός καρκίνου φαίνεται να αποτελεί κίνητρο για την υιοθέτηση ενός πιο υγιεινού τρόπου διατροφής ,στον οποίο συμπεριλαμβάνονται η αύξηση της κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών, προϊόντων ολικής άλεσης, ξηρών καρπών και παράλληλα η μείωση κόκκινου κρέατος, γαλακτοκομικών και ζαχαρούχων ποτών[2].

Όσον αφορά στον καρκίνο του μαστού, που αποτελεί τον πιο κοινό καρκίνο στις γυναίκες στις αναπτυγμένες χώρες και τη δεύτερη αιτία θανάτου από καρκίνο στις γυναίκες στην Ευρωπαϊκή Ένωση (μετά τον καρκίνο του πνεύμονα)[3], διαφορές μελέτες έχουν διεξαχθεί που συσχετίζουν την επίδραση της διατροφής στην πρόληψη της ασθένειας και στην εξέλιξή της, με την καθεμία να παρουσιάζει τα δικά της αποτελέσματα.

Αποδεδειγμένα η παχυσαρκία και η μεταβολή του βάρους μετά τη διάγνωση είναι αντιστρόφως συνδεδεμένες με την πρόγνωση της νόσου[4]. Η διατροφική καθοδήγηση για την απώλεια βάρους σε υπέρβαρες και παχύσαρκες ασθενείς φάνηκε να επηρεάζει ευνοϊκά παράγοντες κινδύνου που συσχετίζονται με τον καρκίνο του μαστού (κυκλοφορούντα οιστρογόνα, δείκτες φλεγμονής)[5,6]. Η προσκόλληση σε δίαιτες με χαμηλά λιπαρά με στόχο τη μειωμένη πρόσληψη λίπους κατέδειξε μια θετική επίδραση όσον αφορά την πρόληψη υποτροπής του καρκίνου του μαστού[5,7].

Η μελέτη WINS (Women's Intervention and Nutrition Study) έδειξε ότι η μειωμένη πρόσληψη ολικού λίπους έχει ως αποτέλεσμα και την μείωση της εμφάνισης υποτροπής[6,8], ενώ η μελέτη WHEL ( Women's Health Eating and Lifestyle study) οδήγησε στο συμπέρασμα ότι δίαιτα πλούσια σε φρούτα και λαχανικά, φυτικές ίνες και μειωμένο λίπος δεν επηρεάζει την πιθανότητα υποτροπής και τη θνησιμότητα σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού[8]. Στη μελέτη LACE (Life After Cancer Epidemiology) η αποφυγή του Δυτικού τρόπου διατροφής και η υιοθέτηση ενός υγιεινού - συνετού διαιτολογίου (καθημερινή κατανάλωση 5 μερίδων φρούτων και λαχανικών, φυτικών ινών, γαλακτοκομικών χαμηλών λιπαρών, οσπρίων, λευκού κρέατος, ψαρικών, ακόρεστων λιπαρών) μειώνει τον συνολικό κίνδυνο θανάτου σε γυναίκες με καρκίνο μαστού, από αίτια διαφορετικά από τον συγκεκριμένο καρκίνο[9] . Γυναίκες με πρώιμο καρκίνο μαστού πιθανώς να επωφεληθούν από διατροφικές συνήθειες όπως η μειωμένη κατανάλωση κόκκινου κρέατος, επεξεργασμένων τροφίμων

και αλκοόλ[10,11]. Η προσήλωση σε δίαιτες ποιοτικά υψηλές και υγιεινές φαίνεται να είναι ευεργετική στην πρόγνωση του καρκίνου του μαστού[12].

Τέλος, οι γυναίκες που μετά τη διάγνωση του καρκίνου ακολουθούν ένα πλούσιο ποιοτικά διατροφολόγιο ενώ παράλληλα αυξάνουν και την φυσική τους δραστηριότητα, έχουν βελτιωμένη πρόγνωση και μειωμένο ρίσκο θανάτου. Παρεμβάσεις και αλλαγές στον τρόπο ζωής αναφορικά με τη διατροφή και την άσκηση θα πρέπει να συστήνονται σε όλες τις γυναίκες με ιστορικό καρκίνου του μαστού[13].

Σκοπός της διπλωματικής εργασίας είναι η μελέτη της σημασίας της διατροφής στην πρόληψη της υποτροπής του πρώιμου καρκίνου του μαστού (KM) μέσω της ανασκόπησης της βιβλιογραφίας. Συγκεκριμένα θα μελετηθεί αν συγκεκριμένες τροφές (π.χ. ζάχαρη, προϊόντα σόγιας, γαλακτοκομικά κ.ά. ) σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής ή αντίθετα άλλες τροφές μπορεί να έχουν προστατευτική δράση. Θα καταγραφεί πώς παράγοντες όπως η παχυσαρκία, η φυσική δραστηριότητα, η κατανάλωση αλκοόλ μπορούν να επηρεάσουν την έκβαση της νόσου. Θα διερευνηθεί κατά πόσο ομάδες τροφίμων συμβάλλουν στην πρόληψη μιας πιθανής υποτροπής, καθώς επίσης και με ποιον τρόπο αλλάζει η διατροφική συμπεριφορά των ασθενών μετά από έναν καρκίνο μαστού. Πέρα από τη συλλογή δεδομένων για τη συμμετοχή της διατροφής στην πρόληψη μιας πιθανής υποτροπής, θα ερευνηθούν και άλλοι εξωγενείς παράγοντες άμεσα εξαρτημένοι και αλληλένδετοι με αυτήν, όπως η φυσική δραστηριότητα – άσκηση, η κατανάλωση αλκοόλ, το κάπνισμα, η παχυσαρκία.

Πρόκειται για συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση, μέσω ενδεδειγμένης ανασκόπησης της βιβλιογραφίας σε online επιστημονικά περιοδικά και βιβλιοθήκες, ενώ ο όγκος των πληροφοριών που θα συλλεχθούν θα περιοριστεί χρονικά, σε δημοσιεύσεις που αναρτήθηκαν από το 2000 ως το 2019.

Λέξεις- κλειδιά που θα χρησιμοποιηθούν για τη συγκεκριμένη μελέτη είναι: “breast cancer”, “prevention of recurrence”, “nutrition and dietary patterns”, “nutritional intervention”

Παγκόσμια στατιστικά στοιχεία όσον αφορά τον καρκίνο του μαστού θα εξαχθούν από διαδικτυακές πλατφόρμες κορυφαίων αρχών (βλ. World Cancer Research Fund, World Health Organization).



# 1 ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

---

## 1.1 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Ο καρκίνος είναι ένα παγκόσμιο πρόβλημα δημόσιας υγείας που επηρεάζει όλες τις κατηγορίες ατόμων. Είναι ένα από τα σημαντικότερα παγκόσμια ζητήματα υγείας, με εκτιμώμενες 19,2 εκατομμύρια περιπτώσεις και 9 εκατομμύρια θανάτους ετησίως[14], τόσο σε άντρες όσο και σε γυναίκες όλων των ηλικιών.

Η επίπτωση του καρκίνου στις κοινωνίες είναι τεράστια και αναμένεται να αυξηθεί. Ο καρκίνος σκοτώνει περισσότερα από 9 εκατ. άτομα σε παγκόσμια κλίμακα, περισσότερα από όσα το AIDS, η ελονοσία και η φυματίωση μαζί. Έχει παρατηρηθεί ότι η συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου είναι υψηλότερη στις ανεπτυγμένες χώρες, ιδιαίτερα στη Βόρεια Αμερική, στην Αυστραλία και στη Νέα Ζηλανδία καθώς και στη Βόρεια και Δυτική Ευρώπη. Ωστόσο, ο αντίκτυπός του στον αναπτυσσόμενο κόσμο αυξάνεται γρήγορα. Περισσότερο από το 70% του συνόλου των θανάτων από καρκίνο συμβαίνει ήδη σε χώρες με χαμηλό και μεσαίο εισόδημα και αυτές οι περιοχές αναμένεται να αντιπροσωπεύουν τα δύο τρίτα όλων των περιπτώσεων καρκίνου παγκοσμίως μέχρι το 2050[15]. Έχει αναφερθεί, ακόμη, ότι περίπου 24,6 εκατομμύρια άνθρωποι ζουν με καρκίνο παγκοσμίως. Το 12,5% όλων των θανάτων οφείλονται σε καρκίνο και εάν συνεχιστεί η τάση, εκτιμάται ότι το 2040, 29,5 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις θα διαγνωστούν ετησίως ενώ θα καταγραφούν 16,4 εκατομμύρια θάνατοι συσχετιζόμενοι με καρκίνο[16].

Όσον αφορά την Ελλάδα, ο καρκίνος του μαστού αποτελεί την 2<sup>η</sup> πιο συχνά απαντώμενη μορφή καρκίνου ανεξαρτήτως φύλου, ακολουθώντας τον καρκίνο του πνεύμονα. Στις γυναίκες, ωστόσο αποτελεί την πιο συχνά διαγνωσμένη μορφή καρκίνου, αφού για το 2018 καταγράφηκαν 7,7 χιλιάδες καινούρια περιστατικά καρκίνου του μαστού (27,2% των συνολικών περιπτώσεων καρκίνου), ενώ την ίδια χρονιά απεβίωσαν 2,2 χιλιάδες γυναίκες ( 17,2% των συνολικών θανάτων από όλες τις μορφές καρκίνου)[17]

Ο όρος καρκίνος του μαστού είναι ένας γενικός όρος για διάφορους υπο-τύπους κακοήθων νεοπλασμάτων του μαστού. Αυτοί οι υπότυποι διαφέρουν στην κλινική τους εικόνα και φυσική πορεία, έχουν διαφορετικά πρότυπα γονιδιακής έκφρασης και διαφορετικά γενετικά και μοριακά χαρακτηριστικά[18,19]. Αφορά και στα δύο φύλα, αλλά είναι πολύ σπάνιος στους άνδρες.

Ο καρκίνος του μαστού είναι ο πιο κοινός καρκίνος των γυναικών, η δεύτερη πιο συχνή αιτία θανάτου από καρκίνο στις γυναίκες και η κύρια αιτία θανάτου σε γυναίκες ηλικίας 40 έως 59 ετών[20]. Επί του παρόντος, είναι η κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο με 198.000 θανάτους ετησίως, αντιπροσωπεύοντας το 15,4% όλων των θανάτων σε ανεπτυγμένες περιοχές μετά από αυτούς του καρκίνου του πνεύμονα [21]. Στις αναπτυσσόμενες χώρες, είναι η πρώτη κύρια αιτία θανάτου μεταξύ γυναικών με 324.000 θάνατοι που αντιπροσώπευαν το 14,3% όλων των θανάτων. Είναι δεύτερη αιτία θνησιμότητας από καρκίνο μετά τον καρκίνο του πνεύμονα και είναι η κύρια αιτία θανάτου στις γυναίκες στις ΗΠΑ ηλικίας μεταξύ 40 και 55 ετών [21,22]. Δύο στις οχτώ γυναίκες στις ΗΠΑ θα αναπτύξουν καρκίνο του μαστού κάποια στιγμή στη ζωή τους[23,24]. Οι στατιστικές για τον καρκίνο[24,25] τεκμηρίωσαν ότι παγκοσμίως, περισσότερες από ένα εκατομμύριο νέες περιπτώσεις γυναικείου καρκίνου του μαστού διαγιγνώσκονται κάθε χρόνο, καθιστώντας τον την πιο συχνά εμφανιζόμενη ασθένεια στις γυναίκες, αντιπροσωπεύοντας πάνω από το 1/3 της εκτιμώμενης ετήσιας διάγνωσης καρκίνου των 4,7 εκατομμυρίων στις γυναίκες και το δεύτερο πιο κοινό καρκίνο μετά από καρκίνο του πνεύμονα και στα δύο φύλα. Είναι επίσης ο πιο κοινός καρκίνος των γυναικών τόσο στις ανεπτυγμένες όσο και στις αναπτυσσόμενες χώρες με το 55% του να εμφανίζεται στις αναπτυσσόμενες χώρες[26]. Η Garcia,[27] ανέφερε ότι πάνω από ένα εκατομμύριο γυναίκες διαγιγνώσκονται με καρκίνο του μαστού κάθε χρόνο, και είναι η κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο στις γυναίκες. Κάθε χρόνο περισσότερες από 500.000 γυναίκες πεθαίνουν από την ασθένεια αυτή[28]. Τέλος, μια έρευνα έδειξε ότι περισσότερες από 3,8 εκατομμύρια γυναίκες στις ΗΠΑ με ιστορικό καρκίνου του μαστού ζούσαν την 1η Ιανουαρίου 2019[29]. Μερικές από αυτές τις γυναίκες ήταν απαλλαγμένες από καρκίνο, ενώ άλλες είχαν ακόμη ενδείξεις καρκίνου και μπορεί να υποβάλλονταν σε θεραπεία. Περισσότεροι από 150.000 επιζήσαντες από καρκίνο του μαστού ζουν με μεταστατική νόσο, τα τρία τέταρτα των οποίων είχαν αρχικά διαγνωστεί σε στάδιο I-III[30].

## 1.2 ΤΥΠΟΙ

### 1.2.1 Μη διηθητικοί (In Situ)

Ιστορικά, το μη-διηθητικό πορογενές καρκίνωμα in situ (DCIS ή Ductal Carcinoma In Situ) (DCIS) και το μη διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα in situ (LCIS ή Lobular Carcinoma In Situ), θεωρήθηκαν οι δύο κύριοι τύποι καρκίνου του μαστού in situ. Ωστόσο, το LCIS πιστεύεται γενικά ότι είναι μια κατάσταση που σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου εμφάνισης διηθητικού καρκίνου του

μαστού, αλλά χωρίς τη δυνατότητα να προχωρήσει σε διηθητικό καρκίνο, οπότε αφαιρέθηκε από την τελευταία έκδοση του συστήματος κατάταξης του καρκίνου του μαστού του American Joint Committee on Cancer (AJCC) [31]. Αντίθετα το DCIS, μπορεί να εξελιχθεί σε διηθητικό καρκίνο. Στην πραγματικότητα, το DCIS μερικές φορές εξελίσσεται τόσο αργά που ακόμη και χωρίς θεραπεία δεν θα επηρεάσει την υγεία μιας γυναίκας. Μακροχρόνιες μελέτες έχουν διαπιστώσει ότι μόνο το 20% -53% των γυναικών με DCIS που δεν έχουν υποβληθεί σε θεραπεία διαγιγνώσκονται τελικά με διηθητικό καρκίνο του μαστού[32,33,34]. Οι ασθενείς με DCIS που είναι προεμμηνοπαυσιακές κατά τη διάγνωση ή είχαν ανιχνεύσει το DCIS ύστερα από ψηλάφηση διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να διαγνωστούν με μελλοντικό διηθητικό καρκίνο του μαστού[35,36]. Κατά τη διάρκεια του 2012-2016, το DCIS αντιπροσώπευε το 16% όλων των διαγνώσεων καρκίνου του μαστού[37].

## **1.2.2 Διηθητικοί**

Στις περισσότερες περιπτώσεις (81%) ο καρκίνος του μαστού είναι διηθητικός, γεγονός που σημαίνει ότι τα καρκινικά κύτταρα έχουν διηθήσει την βασική μεμβράνη του επιθηλίου κι αναπτύσσονται στον περιβάλλοντα ιστό του μαστού. Αν και ο καρκίνος του μαστού αναφέρεται ιστορικά ως μία μόνο ασθένεια, θεωρείται τώρα μια ομάδα ασθενειών, αποτελούμενη από τουλάχιστον 21 διακριτούς ιστολογικούς υποτύπους και τέσσερις κύριους μοριακούς υποτύπους που διαφέρουν ως προς τους παράγοντες κινδύνου, την κλινική εικόνα, την απόκριση στη θεραπεία και την πρόγνωση.

## ***Ιστολογικοί Υπότυποι***

Η ιστολογία βασίζεται στο μέγεθος, στο σχήμα και στη διάταξη των καρκινικών κυττάρων του μαστού. Περισσότερο από το 75% των διηθητικών καρκίνων του μαστού χαρακτηρίζονται ιστολογικά ως «κανένας ειδικός τύπος», ιστορικά αποκαλούμενο «πορογενές καρκίνωμα»[37]. Ο πιο κοινός ειδικός ιστολογικός υπότυπος είναι το διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα μαστού (ILC ή Invasive Lobular Carcinoma), που αντιπροσωπεύει περίπου το 15% των διηθητικών καρκίνων του μαστού. Το βλεννώδες ή κολλοειδές καρκίνωμα μαστού (mucinous – colloid carcinoma), το σωληνώδες καρκίνωμα μαστού (tubular carcinoma) και το θηλώδες καρκίνωμα μαστού (papillary carcinoma) είναι σπάνιοι υπότυποι καρκίνου του μαστού που γενικά σχετίζονται με ευνοϊκή πρόγνωση[38]. Ο φλεγμονώδης καρκίνος του μαστού είναι ένας ασυνήθιστος αλλά επιθετικός τύπος καρκίνου του

μαστού που χαρακτηρίζεται κλινικά από οίδημα, ευαισθησία κι ερυθρότητα του δέρματος του μαστού, κι εξελίσσεται σε πολύ μικρό χρονικό διάστημα.

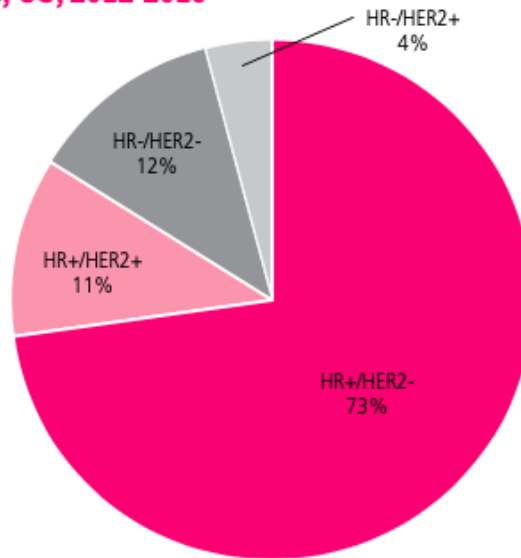
### ***Μοριακοί υποτύποι***

Οι μοριακοί υποτύποι καρκίνου του μαστού προσδιορίζονται μέσω ανάλυσης γονιδιακής έκφρασης, μιας δαπανηρής και περίπλοκης διαδικασίας που δεν είναι επί του παρόντος τυπική κλινική πρακτική. Ωστόσο, αυτοί οι υποτύποι μπορούν να προσεγγιστούν χρησιμοποιώντας μεθόδους ρουτίνας για κλινική αξιολόγηση βιολογικών δεικτών (ER, PR, HER2 και Ki-67). Οι καρκίνοι θετικοί σε υποδοχείς ορμονών (HR +) είναι αυτοί που είναι θετικοί για ER ή PR ή και τα δύο. Οι πληροφορίες για τον βαθμό και τον πολλαπλασιασμό (ρυθμός διαίρεσης των κυττάρων) χρησιμοποιούνται επίσης μερικές φορές για την ταξινόμηση του υποτύπου[39].

Οι τέσσερις κύριοι μοριακοί υποτύποι περιγράφονται παρακάτω. Αξίζει να σημειωθεί ότι υπάρχουν αλληλεπικαλύψεις μεταξύ των κατηγοριών και οι κλινικές προσεγγίσεις δεν αντιστοιχούν τέλεια στους μοριακούς υποτύπους του καρκίνου του μαστού.

1. Luminal A (HR+/HER2-): Αυτός είναι ο πιο κοινός τύπος καρκίνου του μαστού (Εικόνα 1). Χαρακτηρίζονται από υψηλή έκφραση ορμονικών υποδοχέων και μικρή έκφραση του δείκτη πολλαπλασιασμού Ki-67. Οι όγκοι του Luminal A χαρακτηρίζονται από ευνοϊκή πρόγνωση και αυξημένη ανταπόκριση στην ορμονική θεραπεία[40,41].
2. Luminal B (HR +/- HER2 -): οι όγκοι αυτοί εμφανίζουν κατά κανόνα μικρότερη έκφραση ορμονικών υποδοχέων ή/και απουσία έκφρασης του υποδοχέα προγεστερόνης και υψηλότερη έκφραση του δείκτη Ki-67. Οι καρκίνοι του μαστού Luminal B τείνουν να χαρακτηρίζονται από μεγαλύτερη ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία και χειρότερη πρόγνωση συγκριτικά με τους Luminal A[41]

**Figure 1. Distribution of Female Breast Cancer Subtypes, US, 2012-2016**



HR = hormone receptor, HER2 = human epidermal growth factor receptor 2.

**Source:** North American Association of Central Cancer Registries (NAACCR), 2019.

©2019, American Cancer Society, Inc., Surveillance Research

3. Βασικού τύπου (HR-/HER2-): Αυτοί οι καρκίνοι ονομάζονται είναι συχνότερα τριπλοί αρνητικοί επειδή είναι ER-, PR- και HER2-. Η πλειοψηφία (περίπου 75%) των τριπλών αρνητικών καρκίνων του μαστού εμπίπτει στον βασικό υποτύπο που ορίζεται από το προφίλ της γονιδιακής έκφρασης[42,43]. Αυτοί οι καρκίνοι εμφανίζονται με διπλάσιο ρυθμό στις μαύρες γυναίκες σε σύγκριση με τις λευκές γυναίκες στις ΗΠΑ και είναι επίσης πιο συχνός σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και σε εκείνες με μεταλλάξεις του *BRCA1*.
4. Εμπλουτισμένο με HER2 (HR-/HER2 +): οι όγκοι αυτοί χαρακτηρίζονται από την υπερέκφραση του ογκογονιδίου *Her2-neu*. Στο παρελθόν, αυτός ο υπότυπος είχε τη χειρότερη πρόγνωση. Ωστόσο, η ευρεία χρήση στοχευμένων θεραπειών έναντι της πρωτεΐνης HER2 + έχει βελτιώσει σημαντικά τα αποτελέσματα για αυτούς τους ασθενείς[43,44].

### 1.3 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Οι παράγοντες κινδύνου αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Μερικοί προσδιορισμένοι παράγοντες κινδύνου για τον καρκίνο του μαστού είναι οι ακόλουθοι:

- i. Κοινωνιο-βιολογικοί παράγοντες: Το φύλο και η ηλικία είναι σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού. Σε παγκόσμιο επίπεδο, το 75% των νέων περιπτώσεων και το 84% των θανάτων από καρκίνο του μαστού συμβαίνουν σε γυναίκες ηλικίας 50 ετών και άνω, με τον αριθμό των καρκίνων του μαστού να διαγιγνώσκονται σε γυναίκες κατά την τέταρτη δεκαετία της ζωής τους να βαθμολογείται στο 1 στα 232 σε σύγκριση με εκείνες που βρίσκονται στην έβδομη δεκαετία της ζωής τους, η οποία βαθμολογείται στο 1 στα 29. Αυτή η αύξηση μπορεί να σχετίζεται άμεσα με ορμονικές αλλαγές στις γυναίκες σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα[45].
- ii. Ορμονικοί παράγοντες: Το ορμονικό ιστορικό είναι σημαντικός παράγοντας κινδύνου, καθώς ο σχετικός κίνδυνος καρκίνου του μαστού φαίνεται να σχετίζεται με την αθροιστική έκθεση του μαστού σε οιστρογόνα και προγεστερόνη. : Όσο περισσότεροι εμμηνορροϊκοί κύκλοι έχει μια γυναίκα κατά τη διάρκεια της ζωής της, τόσο μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος καρκίνου του μαστού[46]. Πρώιμη εμμηνόρροια (έναρξη της εμμήνου ρύσεως, ηλικία 13 ετών), χωρίς παιδιά ή τεκνοποίηση μετά την ηλικία των 30 ετών, καθώς και εμμηνόπαυση μετά την ηλικία των 50 ετών και ιδιαίτερα στην ηλικία των 55 ετών - όλα αυτά σημαίνουν περισσότερους κύκλους της εμμήνου ρύσεως και συνεπώς μεγαλύτερη έκθεση σε ορμόνες.
- iii. Γενετική προδιάθεση: Αν και μόνο το 5% έως 6% των καρκίνων του μαστού θεωρούνται κληρονομικοί,[47] οι γενετικοί παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο. Μεταλλάξεις στα γονίδια *BRCA1* και *BRCA2* αντιπροσωπεύουν περίπου το 80% των κληρονομικών καρκίνων του μαστού. Οι γυναίκες με μεταλλάξεις του *BRCA1* ή/και *BRCA2* έχουν 50% έως 85% κίνδυνο να νοσήσουν από καρκίνο του μαστού και 15% έως 65% κίνδυνο να νοσήσουν από καρκίνο των ωοθηκών[48].
- iv. Οικογενειακό ιστορικό κινδύνου: Ο παράγοντας αυτός λαμβάνει υπόψη αν έστω ένα μέλος της οικογένειας, συγγενής πρώτου ή δευτέρου βαθμού νόσησε από καρκίνο του μαστού. Η ηλικία διάγνωσης των συγγενών και ο αριθμός τους έχει επίσης σημασία για την εκτίμηση του κινδύνου[49]. Ο κίνδυνος είναι ιδιαίτερα αυξημένος για μια γυναίκα όταν πρόκειται για συγγενή πρώτου βαθμού (μητέρα, κόρη, αδερφή) κι ακόμη πιο υψηλός εάν η διάγνωση έγινε σε μικρή ηλικία (κάτω από 40 έτη)
- v. Τρόπος ζωής: Η προσκόλληση σε ένα υγιεινό πρότυπο διατροφής (καθημερινή κατανάλωση φρούτων και λαχανικών, φυτικών ινών, καθημερινή κατανάλωση τροφίμων πλούσια σε

βιταμίνες, περιορισμός ζάχαρης, κόκκινου κι επεξεργασμένου κρέατος, κορεσμένων λιπαρών), η φυσική δραστηριότητα και η άσκηση μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Μελέτες έχουν δείξει μείωση κατά 30% του επιπέδου κινδύνου που σχετίζεται με λίγες ώρες την εβδομάδα έντονης δραστηριότητας σε σύγκριση με καθόλου άσκηση, ενώ όσον αφορά τη διατροφή αυτή φαίνεται να αντιστοιχεί στο 30 με 35% των παραγόντων κινδύνου [50,51]

- vi. Περιβαλλοντικοί παράγοντες: Ο μαστός φαίνεται να αποτελεί ένα ιδιαίτερα ευαίσθητο όργανο απέναντι στην ιονίζουσα ακτινοβολία. Η έκθεση σε αυτήν, πχ μέσω της χρήσης συσκευών, ιατρικών διαγνωστικών ή θεραπευτικών διαδικασιών (ασθενείς που σε μικρή ηλικία υπεβλήθησαν σε θεραπεία με ακτινοβολία στην περιοχή του μαστού), αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού[52].
- vii. Κατανάλωση αλκοόλ: Η απόδειξη ότι όλοι οι τύποι αλκοολούχων ποτών είναι αιτία ορισμένων καρκίνων είναι τώρα ισχυρότερη από ποτέ. Το αλκοόλ μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο του καρκίνου του μαστού, καθώς και άλλων καρκίνων όπως του στόματος, του λάρυγγα, του οισοφάγου, του ήπατος και του καρκίνου του παχέος εντέρου. Είναι σημαντικό ότι ακόμη και η μέτρια πρόσληψη αλκοόλ αυξάνει τον κίνδυνο καρκίνου[53]. Αναφορικά με τον καρκίνο του μαστού, υπάρχει δοσοεξαρτώμενη σχέση μεταξύ πρόσληψης αλκοόλ και πιθανότητας εμφάνισης καθώς φάνηκε ότι γυναίκες που κατανάλωναν υψηλές ποσότητες αλκοόλ (>3 ποτά ημερησίως) διέτρεχαν διπλάσιο σχεδόν κίνδυνο σε σύγκριση με εκείνες που κατανάλωναν περιστασιακά ή και καθόλου[54].
- viii. Παχυσαρκία: Οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που είναι υπέρβαρες και παχύσαρκες έχουν υψηλότερα επίπεδα οιστρογόνων στο αίμα τους, λόγω της μετατροπής ανδρογόνων σε οιστρογόνα στα λιποκύτταρα. Η ύπαρξη οιστρογόνων στο αίμα δημιουργεί ένα ευνοϊκό περιβάλλον για την προαγωγή της καρκινογένεσης κι αγγειογένεσης ενώ ταυτόχρονα ενισχύεται η φλεγμονώδης απόκριση του σώματος – σημαντικός παράγοντας για την πρόοδο της ογκογένεσης. Πιο συγκεκριμένα για τον καρκίνο του μαστού, έχει διαπιστωθεί ότι ο κίνδυνος εμφάνισης για τις υπέρβαρες γυναίκες είναι 1,5 φορά υψηλότερος ενώ για τις παχύσαρκες 2 φορές υψηλότερος σε σύγκριση με εκείνες που έχουν φυσιολογικό ΔΜΣ (Δείκτης Μάζας Σώματος)[55].
- ix. Ιστορικό καρκίνου του μαστού: Οι γυναίκες που έχουν νοσήσει από καρκίνο του μαστού, έχουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν έναν νέο δεύτερο καρκίνο είτε στο μαστό που έχει υποστεί αγωγή είτε στον άλλο. Ο κίνδυνος αυξάνεται όταν η πρώτη διάγνωση έγινε σε μικρή ηλικία και συγκεκριμένα ο κίνδυνος εμφάνισης νέας εστίας στον μαστό τριπλασιάζεται όταν η πρώτη διάγνωση έγινε σε ηλικία μικρότερη των 40 ετών[56,57]. Αυξημένο κίνδυνο

εμφάνισης καρκίνου μαστού έχουν κι όσες γυναίκες έχουν νοσήσει με καρκίνο ενδομητρίου είτε ωοθηκών.

- x. Κάπνισμα: Πάνω από 80 διαφορετικές ουσίες που προκαλούν καρκίνο (καρκινογόνοι παράγοντες) υπάρχουν στον καπνό του τσιγάρου. Όταν εισπνέεται καπνός, οι χημικές ουσίες (φορμαλδεΰδη, βενζόλιο κ.ά.) εισέρχονται στους πνεύμονες, περνούν στην κυκλοφορία του αίματος και μεταφέρονται σε όλο το σώμα. Το κάπνισμα είναι επομένως ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου και για τον καρκίνο του μαστού. Ο κίνδυνος αυξάνει σε μια γυναίκα όσο αυξάνουν τα έτη που καπνίζει αλλά και όσο μεγαλύτερος είναι ο αριθμός των τσιγάρων ημερησίως [57] Σημαντικά αυξημένος είναι ο κίνδυνος και σε «παθητικούς» καπνιστές.
- xi. Θεραπεία αντικατάστασης ορμονών και αντισυλληπτικά από το στόμα: Η θεραπεία αντικατάστασης ορμονών και τα αντισυλληπτικά είναι πηγές οιστρογόνων, και πιστεύεται ότι η χρήση τους πιθανώς συνδέεται κι αυξάνει κατά ένα ποσοστό τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Παράγοντα κινδύνου αποτελεί επίσης η χορήγηση οιστρογόνων σε γυναίκες μετεμμηνοπαυσιακά για την ανακούφιση από τα συμπτώματα της εμμηνόπαυσης (πρόληψη οστεοπόρωσης)
- xii. Κύση και θηλασμός: Φαίνεται ότι εγκυμοσύνη σε μικρή ηλικία (κάτω από 30 έτη) αλλά και ο αυξημένος αριθμός κύσεων λειτουργεί προστατευτικά όσον αφορά τον καρκίνο του μαστού, ενώ υπάρχουν σαφή δεδομένα ότι ο θηλασμός για ένα εύλογο χρονικό διάστημα(12 μήνες και πάνω) μειώνει κι αυτός τον κίνδυνο εμφάνισης του (πιθανώς λόγω της μειωμένης παραγωγής οιστρογόνων της γυναίκας που προκαλείται από την απουσία έμμηνου ρύσεως κατά την περίοδο του θηλασμού)[56].

## 1.4 ΔΙΑΓΝΩΣΗ

### 1.4.1 Απεικονιστικές Μέθοδοι

Ο καρκίνος του μαστού συνήθως δεν συνοδεύεται από συμπτώματα όταν ο όγκος είναι μικρός και πιο εύκολα θεραπεύσιμος. Για τον λόγο αυτό ο προσυμπτωματικός έλεγχος είναι σημαντικός κι απαραίτητος για την έγκαιρη ανίχνευση. Το πιο συνηθισμένο σύμπτωμα είναι η ψηλάφηση από την γυναίκα ενός ανώδυνου όγκου στο μαστό και λιγότερο συχνά στη μασχάλη. Λιγότερο συχνά ευρήματα αποτελούν οι εμφανείς αλλαγές στο δέρμα του μαστού (πάχυνση κι ερυθρότητα του δέρματος) και αλλαγές στη θηλή (εισολική της θηλής ή έκκριση υγρού). Ο πόνος είναι σπάνιο



σύμπτωμα του καρκίνου του μαστού. Είναι σημαντικό για τις γυναίκες να αναζητούν ιατρική βοήθεια αν παρατηρήσουν μια επίμονη αλλαγή στο μαστό τους. Στις χώρες με αναπτυγμένα συστήματα προσυμπτωματικού ελέγχου, ο πιο συχνός τρόπος διάγνωσης και η πιο βασική απεικονιστική εξέταση είναι η μαστογραφία προσυμπτωματικού ελέγχου.

Όταν υπάρχει υποψία καρκίνου είναι απαραίτητο να γίνεται λήψη ιστού για ιστολογική εξέταση. Η επιλογή του τύπου της βιοψίας βασίζεται σε πολλούς παράγοντες, όπως το μέγεθος και η θέση της μάζας, η ύπαρξη δεύτερης ή περισσότερων ύποπτων μαζών καθώς και οι παράγοντες και οι προτιμήσεις που αφορούν τον ασθενή (ύπαρξη άλλου προβλήματος υγείας, προσωπική προτίμηση)[58].

Οι μικρότεροι όγκοι που ανιχνεύονται μέσω προσυμπτωματικού ελέγχου έχουν χαμηλότερες πιθανότητες μετάστασης, είναι πιο πιθανό να αντιμετωπιστούν με συντήρηση του μαστού και περιορισμένη επέμβαση στη μασχάλη, ενώ είναι λιγότερο πιθανό να χρειαστεί χημειοθεραπεία. Αυτό το σενάριο μεταφράζεται σε μειωμένη νοσηρότητα και βελτιωμένη επιβίωση.

Ο προσυμπτωματικός έλεγχος με μαστογραφία έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τον κίνδυνο θανάτου από καρκίνο του μαστού[59]. Συγκεκριμένα η εξέταση με μαστογραφία οδηγεί σε συνολική μείωση της θνησιμότητας από καρκίνο του μαστού κατά 19%[60], με μικρότερο όφελος για τις γυναίκες στα 40 τους (15%) και περισσότερο όφελος για τις γυναίκες 60 ετών και άνω (32%). Η μείωση της θνησιμότητας οφείλεται στην έγκαιρη και πρόωπη διάγνωση. Ως αποτέλεσμα, η εξέταση μαστογραφίας συνιστάται από την Αμερικανική Εταιρεία Καρκίνου να ξεκινάει από την ηλικία των 40, ή νωρίτερα αν υπάρχει οικογενειακό ιστορικό ή κάποιος άλλος παράγοντας κινδύνου. Οι πιθανές αρνητικές πτυχές της μαστογραφίας είναι οι ψευδώς θετικές εξετάσεις, η έκθεση σε ακτινοβολία, ο πόνος, το άγχος και άλλα αρνητικά ψυχολογικά αποτελέσματα. Η μαστογραφία έχει 61% πιθανότητα ψευδούς θετικού αποτελέσματος για τις γυναίκες που ξεκινούν τον έλεγχο μεταξύ των ηλικιών 40 ετών και 50 ετών. Ο κίνδυνος ψευδούς θετικής εξέτασης μειώνεται σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας. Η Ομάδα United States Preventive Services Task Force ανέφερε μείωση της θνησιμότητας που σχετίζεται με καρκίνο του μαστού κατά 15% για γυναίκες ηλικίας 39-49 ετών και το μέγιστο όφελος που σχετίζεται με τη διενέργεια προσυμπτωματικού ελέγχου με μαστογραφία στις γυναίκες ηλικίας 50 έως 74 ετών. Επιπρόσθετα, η ειδική ομάδα στην έκθεση που δημοσίευσε προτείνει διετή εξέταση μαστογραφίας για γυναίκες ηλικίας 50-74 ετών, και όχι ως ετήσια ρουτίνα για τις νεότερες γυναίκες σε μεγάλο βαθμό λόγω του υψηλού ποσοστού ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων. Για την αποφυγή λανθασμένων διαγνώσεων και την αξιοποίηση των οφελών αυτής της απεικονιστικής μεθόδου συστήνεται η εξατομίκευση στην επιλογή της μεθόδου ελέγχου σε γυναίκες που διανύουν τη δεκαετία 40 με 50[61].

Η προσθήκη ψηφιακής τομοσύνθεσης μαστού σε μια συμβατική εξέταση πλήρους ψηφιακής μαστογραφίας μειώνει τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα και αυξάνει την ευαισθησία για την διάγνωση του καρκίνου[62]. Μία ανησυχία σχετικά με την προσθήκη ψηφιακής τομοσύνθεσης μαστού στον προσυμπτωματικό έλεγχο είναι ο κατά προσέγγιση διπλασιασμός της δόσης ακτινοβολίας έναντι της συμβατικής ψηφιακής μαστογραφίας πλήρους πεδίου και η μειωμένη διαθεσιμότητα της εξέτασης. Για να αντιμετωπιστεί αυτό το ζήτημα, ορισμένα ιδρύματα, ανακατασκευάζουν συνθετικές εικόνες 2 διαστάσεων από εικόνες τρισδιάστατης τομοσύνθεσης. Αυτή η διαδικασία μειώνει τη δόση ακτινοβολίας κατά περίπου 45%[63]. Η αρχική κλινική εμπειρία με συνθετικές δισδιάστατες εικόνες δεν έδειξε αύξηση των εξετάσεων ανάκλησης, έτσι ώστε να διατηρηθεί το σημαντικότερο όφελος τομοσύνθεσης[64]. Ωστόσο, η μείωση των ψευδώς θετικών εξετάσεων μετά την εφαρμογή της τομοσύνθεσης ήταν μέτρια (16/ 1.000)[62].

Η συμπλήρωση της μαστογραφίας με άλλους τρόπους απεικόνισης για ασθενείς υψηλότερου κινδύνου οδηγεί στην επιπρόσθετη ανίχνευση μαστογραφικά απόκρυφων καρκίνων. Μια μετά-ανάλυση 14 μελετών γυναικών υψηλού κινδύνου διαπίστωσε ότι η μαγνητική τομογραφία είχε υψηλότερη ευαισθησία για κακοήθεια (84,6%) από τη μαστογραφία (38,6%) ή το υπερηχογράφημα (39,6%)[65].

Περαιτέρω, η χρήση της μαγνητικής τομογραφίας ως συμπληρωματική μέθοδος απεικόνισης στη μαστογραφία είχε υψηλότερη ευαισθησία για κακοήθεια (92,7%) από τη συμπληρωματική χρήση υπερήχων (52%)[66]. Ως αποτέλεσμα, για τις γυναίκες που έχουν εκτιμώμενο δια βίου κίνδυνο για καρκίνο του μαστού άνω του 20 με 25%, συνιστάται από την Αμερικανική Εταιρεία Καρκίνου η μαγνητική τομογραφία μαστού ως συμπληρωματική απεικονιστική εξέταση στη μαστογραφία. Αυτή η ομάδα περιλαμβάνει γυναίκες με γαμετικές μεταλλάξεις που υποδηλώνουν αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού και εκείνες με ιστορικό ακτινοθεραπείας για λέμφωμα Hodgkin's που περιλάμβανε θεραπεία με ακτινοβολία στην περιοχή του στήθους.

Η υπερηχογραφία αποτελεί επικουρική εξέταση. Συνιστάται ως επιλογή για τον έλεγχο των γυναικών, ιδιαίτερα εκείνων με αυξημένη πυκνότητα των μαστών, καθώς στις συγκεκριμένες γυναίκες η ευαισθησία της μαστογραφίας στην ανεύρεση κακοήθειας μειώνεται στο 47,8-64,4% (σε γυναίκες με φυσιολογική πυκνότητα μαστών η ευαισθησία της μαστογραφίας ανέρχεται στο 85%). Οι κύριοι περιορισμοί της υπερηχοτομογραφίας είναι ο υψηλός αριθμός ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων και η εξάρτηση από την εμπειρία του χειριστή[67,68]. Δεν μπορεί να αντικαταστήσει τη μαστογραφία ως μέσο προσυμπτωματικού ελέγχου λόγω της χαμηλής θετικής προγνωστικής αξίας και επιλέγεται ως βασική απεικονιστική μέθοδος μόνο σε πολύ νεαρές γυναίκες.

## 1.4.2. Παθολογική αξιολόγηση

### *Επεξεργασία και αξιολόγηση δειγμάτων*

Στην κλινική πρακτική, η διάγνωση του καρκίνου του μαστού γίνεται με αναρρόφηση δια λεπτής βελόνας (FNA) , συχνότερα με βιοψία πυρήνα (core biopsy) ή σπανιότερα με χειρουργική εκτομή. Μια διαγνωστική πρόκληση για τους παθολόγο-ανατόμους είναι η διαφορική διάγνωση στενά συγγενών ασθενειών, όπως η άτυπη υπερπλασία των πόρων, η *in situ* νόσος, και η μικροδιηθητική νόσος. Βοηθητικές ανοσοϊστοχημικές και μοριακές τεχνικές μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να βοηθήσουν στη διάγνωση. Χαρακτηριστικά όπως ο χειρισμός των ιστών, ο ισχαιμικός χρόνος και η επεξεργασία του ιστού είναι κρίσιμα για την σωστή διάγνωση. Επίσης καθοριστική είναι η ποιότητα των ιστολογικών τομών που χρησιμοποιούνται για μικροσκοπική αξιολόγηση και βοηθητικές δοκιμές, όπως η ανοσοϊστοχημεία (IHC), ο *in situ* υβριδισμός και οι μοριακές δοκιμές που βασίζονται σε αλυσιδωτή αντίδραση αντίστροφης μεταγραφής-πολυμεράσης (PCR).

### *Προγνωστικοί δείκτες όγκου*

Οι κρίσιμες αποφάσεις για την επιλογή θεραπείας λαμβάνονται και με βάση τους προσδιορισμούς έκφρασης πρωτεΐνης που είναι ανεξάρτητοι από τα μορφολογικά χαρακτηριστικά του όγκου. Η ανάλυση με ανοσοϊστοχημεία (IHC) των τομών παραφίνης πραγματοποιείται συνήθως για την αξιολόγηση της κατάστασης του υποδοχέα οιστρογόνων (ER), του υποδοχέα προγεστερόνης (PR) και του *Her2-neu* (HER2). Αν και χρησιμοποιείται ευρέως για την πρόβλεψη αποκρίσεων σε στοχευμένες θεραπείες, οι ιστολογικοί δείκτες όγκων περιορίζονται από σημαντική ενδοογκική ετερογένεια, ακόμη και σε ένα μόνο δείγμα βιοψίας. Γενετικό υλικό, RNA και DNA μπορούν επίσης να εξεταστούν σε δείγματα ιστού που ενσωματώνονται σε παραφίνη, ενώ ο *in situ* υβριδισμός μπορεί να ανιχνεύσει ενίσχυση των αντίγραφων του *Her2-neu* σε περιπτώσεις που το αποτέλεσμα της εξέτασης με IHC χαρακτηρίζεται ως 2+. Υπάρχει μεγάλο ενδιαφέρον για άλλους ενεργούς στόχους σε γονιδιώματα καρκίνου για θεραπεία ακριβείας χρησιμοποιώντας αλληλούχηση γονιδίων επόμενης γενιάς[69].

Οι μικροσυστοιχίες DNA και οι δοκιμασίες αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης αντίστροφης μεταγραφής υψηλής απόδοσης για πολλαπλά γονίδια (π.χ. 21 στο Oncotype [Genomic Health, Inc.]

και 70 στο MammaPrint [Agendia]) μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την κατηγοριοποίηση καρκίνων του μαστού σε διάφορες προγνωστικές ομάδες. Οι γονιδιακοί προσδιορισμοί χρησιμοποιούνται για την πρόβλεψη του κινδύνου και την πιθανότητα μακρινής υποτροπής στον καρκίνο του μαστού σε αρχικό στάδιο και για την θεραπευτική απόφαση σχετικά με τη συστηματική θεραπεία. Αυτές οι δοκιμές βασίζονται σε μεγάλο βαθμό στην αξιολόγηση των γονιδίων που σχετίζονται με την ύπαρξη υποδοχέων οιστρογόνων ER(Estrogen Receptors) και προγεστερόνης PR(Progesterone Receptors) και του πρωτογονιδίου HER2/neu. Πολύ σημαντικός για την πρόγνωση και την πορεία της νόσου είναι ο προσδιορισμός του ρυθμού πολλαπλασιασμού των κυττάρων μέσω του αντιγόνου Ki67 και του ογκοκατασταλτικού γονιδίου p53[70].

### **1.1.3 Απεικόνιση και σταδιοποίηση**

Η φυσική εξέταση, η μαστογραφία ή/και το υπερηχοτομογράφημα επαρκούν για την εκτίμηση της τοπικοπεριοχικής νόσου σε μία ασθενή με πρόσφατα διαγνωσμένο καρκίνο του μαστού. Μερικές φορές συνιστάται μαγνητική τομογραφία μαστών, ειδικά σε νεότερες γυναίκες και όταν υπάρχει υποψία πολυεστιακής ή ετερόπλευρου καρκίνου. Παρόλο που η μαγνητική τομογραφία οδηγεί στην διάγνωση σύγχρονου καρκίνου στον ετερόπλευρο μαστό σε ποσοστό 3% των ασθενών[71], οι μεταανάλυσεις των μελετών χρήσης της προεγχειρητικής μαγνητικής τομογραφίας του μαστού έχουν δείξει αύξηση των ποσοστών μαστεκτομής [72] και καμία αύξηση του τοπικού ελέγχου μετά από χειρουργική επέμβαση συντήρησης του μαστού (BCS) και ακτινοθεραπεία[73]. Επίσης, η χρήση της μαγνητικής μαστογραφίας προεγχειρητικά δεν φαίνεται να μειώνει τη πιθανότητα επανεπεμβασης[74].

Για ασθενείς με κλινικό στάδιο I ή II καρκίνου του μαστού και χωρίς συγκεκριμένα συμπτώματα μεταστατικής νόσου δεν προτείνονται απεικονιστικές εξετάσεις σταδιοποίησης. Σε περίπτωση προχωρημένης νόσου (στάδιο III) ή συμπτωματολογίας-σημειολογίας μεταστατικής νόσου προτείνεται έλεγχος με υπολογιστική τομογραφία θώρακος και κοιλίας, μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου ή σπινθηρογράφημα οστών.

## 1.5 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Η θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού μπορεί να περιλαμβάνει μια σειρά από προσεγγίσεις που είναι σε μεγάλο βαθμό συνάρτηση διαφόρων παραγόντων όπως το στάδιο της νόσου, η κατάσταση του ασθενούς και ο τύπος του καρκίνου. Η θεραπεία μπορεί να περιλαμβάνει[75]:

*Χειρουργική αντιμετώπιση.* Το κύριο μέσο τοπικής και περιοχικής θεραπείας του καρκίνου του μαστού παραμένει η χειρουργική επέμβαση. Κατά το πρώτο μισό του 20ού αιώνα, οι γυναίκες που είχαν διαγνωστεί με καρκίνο του μαστού αντιμετώπιζονταν συνήθως με ριζική μαστεκτομή, όπως περιγράφεται για πρώτη φορά από τον William Stewart Halsted το 1894. Η χειρουργική επέμβαση διατήρησης του μαστού (BCS) βασίστηκε σε pivotal μελέτες από τους Fischer et al.[76] και Veronesi et al.[77], οι οποίες απέδειξαν ότι η επιβίωση με ογκεκτομή και ακτινοθεραπεία ήταν ισοδύναμη με εκείνη με την ολική μαστεκτομή. Η ανάπτυξη της τεχνικής του λεμφαδένα φρουρού, μείωσε ακόμα περισσότερο την έκταση της χειρουργικής επέμβασης και την ανάγκη για λεμφαδενικό καθαρισμό της μασχάλης και των επιπλοκών της (λεμφοίδημα άκρου, άλγος, περιορισμός κινητικότητας).

*Ακτινοθεραπεία.* Πρόκειται για θεραπεία καρκίνου που χρησιμοποιεί ακτινοβολία υψηλής ενέργειας ή άλλους τύπους ακτινοβολίας έναντι των καρκινικών κυττάρων. Τα χαμηλά ποσοστά τοπικής υποτροπής στη σύγχρονη εποχή οφείλονται στην πρόοδο στη διεπιστημονική φροντίδα του καρκίνου του μαστού, δηλαδή, στη θεραπεία της νόσου σε πρώιμο στάδιο λόγω της έγκαιρης ανίχνευσης σε προσυμπτωματικό έλεγχο, στη βελτιωμένη απεικόνιση που επιτρέπει και παρέχει την επιλογή στον ασθενή για τη διατήρηση του μαστού, στις βελτιωμένες χειρουργικές τεχνικές και στις βελτιωμένες τεχνικές ακτινοθεραπείας. Η ακτινοθεραπεία έχει επίσης αποδεδειγμένο ρόλο στην πρόληψη της υποτροπής μετά από διάγνωση μη διηθητικού καρκίνου του μαστού (καρκίνωμα του πόρου in situ). Έχει επιτευχθεί μακροπρόθεσμα αποφυγή τοπικής υποτροπής σε ποσοστό 90 - 95% μέσω της βέλτιστης επιλογής για τον ασθενή σε χειρουργικές και ακτινολογικές τεχνικές[78]. Την τελευταία δεκαετία έχουν σημειωθεί σημαντικές εξελίξεις στην παροχή μετεγχειρητικής ακτινοβολίας που στοχεύουν στη βελτιστοποίηση κι επιτυχία της ανατομικά εξατομικευμένης θεραπείας και στη μείωση της οξείας ή μακροχρόνιας τοξικότητας[79].

*Συστηματική θεραπεία.* Περιλαμβάνει τη χρήση κυτταροτοξικών φάρμακων, ορμονοθεραπείας και στοχευτικών θεραπειών με μονοκλωνικά αντισώματα. Στοχεύει στην αντιμετώπιση της μικρομεταστατικής νόσου και στην αποφυγή της απομακρυσμένης (κυρίως) υποτροπής. Στην επιλογή της θεραπείας λαμβάνονται υπόψη παράγοντες όπως το στάδιο της νόσου, η διαφοροποίηση και η έκφραση των βιοδεικτών ER, PR, HER2 και ο δείκτης πολλαπλασιασμού Ki67. Σημαντική

παράμετρος είναι και η εμμηνορυσιακή κατάσταση. Η επιλογή εξειδικευμένης θεραπείας στοχεύει στην επίτευξη του βέλτιστου θεραπευτικού αποτελέσματος και στην αποφυγή πρόκλησης βλάβης σε υγιείς ιστούς.

## 2 Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΜΕΤΑ ΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

---

### 2.1 ΣΩΜΑΤΙΚΟ ΒΑΡΟΣ ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΗ

#### 2.1.1 ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

Το αυξημένο σωματικό βάρος είναι γνωστό ότι αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού μετά την εμμηνόπαυση. Επιπλέον, πολλαπλές μελέτες υποστηρίζουν ότι το αυξημένο σωματικό βάρος μετά τη διάγνωση καρκίνου του μαστού σχετίζεται με μικρότερη επιβίωση και δυσμενέστερη πρόγνωση σε σύγκριση με τις γυναίκες φυσιολογικού βάρους. Μια συστηματική ανασκόπηση που συνδυάζει τα αποτελέσματα από 82 μελέτες και έχει συμπεριλάβει περισσότερες από 213.000 επιζώντων καρκίνου του μαστού, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το αυξημένο σωματικό βάρος ή η παχυσαρκία αύξησε τον κίνδυνο θανάτου τόσο στις γυναίκες πριν όσο και μετά την εμμηνόπαυση[80]. Ο σχετικός κίνδυνος (RR) για την θνησιμότητα ήταν 1,41 (95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI) 1,29-1,53) για παχύσαρκες γυναίκες [Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ> 30 kg/m<sup>2</sup>)] και 1,07 (95% CI 1,02-1,12) για υπέρβαρες (ΔΜΣ> 25,0 σε ≤30 kg/ m<sup>2</sup>) γυναίκες.

Εκτός από το σωματικό βάρος που εκτιμάται σε ένα μόνο χρονικό σημείο, οι επερχόμενες αλλαγές του – είτε αυξητικές είτε μειούμενες, είναι επίσης σημαντικές. Ιδιαίτερα καθώς αυτές οι αλλαγές μπορεί να συμβούν κατά τη διάρκεια ή και μετά τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού. Η συστηματική ανασκόπηση των Chan και συν. εξέτασε τον κίνδυνο που σχετίζεται με την αύξηση βάρους πριν από τη διάγνωση, λιγότερο από 12 μήνες μετά τη διάγνωση και 12 μήνες ή περισσότερο μετά τη διάγνωση του καρκίνου του μαστού. Τα δεδομένα αναλύθηκαν σε σχέση με τον αυξημένο κίνδυνο που προέκυψε με αύξηση 5 kg/m<sup>2</sup> προσαυξήσεων του ΔΜΣ πριν, λιγότερο από 12 μήνες μετά και περισσότερο από 12 μήνες μετά τη διάγνωση. Παρατηρήθηκαν αυξημένοι κίνδυνοι 17%, 11% και 8% για τη συνολική θνησιμότητα και 18%, 14% και 29% για τη θνησιμότητα από καρκίνο του μαστού, αντίστοιχα[80]. Εκτός από τις επιπτώσεις της όσον αφορά την επιβίωση, η παχυσαρκία ή/και η αύξηση του σωματικού βάρους μπορεί επίσης να επηρεάσει δυσμενώς την χειρουργική επέμβαση με υψηλότερα ποσοστά διαπύησης και κακής επούλωση των τομών, κόπωσης, λεμφοίδηματος και μείωσης της λειτουργικότητας του άκρου[81]. Μπορεί επίσης να επιφέρει ψυχολογικές επιπτώσεις και να επηρεάσει ορισμένες γυναίκες με την εικόνα του σώματος, μειώνοντας την αυταρέσκειά του και κατ' επέκταση την ποιότητα ζωής τους.

Η διατήρηση ή μείωση του σωματικού βάρους, όταν έχει αυξηθεί κατά τη διάρκεια των θεραπειών αποτελεί προτεραιότητα για τις γυναίκες που ακολουθούν ή έχουν ολοκληρώσει την

θεραπεία τους για καρκίνο του μαστού. Κι αυτό γιατί η αύξηση βάρους σε ογκολογικούς ασθενείς έχει συσχετιστεί με χειρότερη πρόγνωση κι αύξηση της θνησιμότητας. Γενικά, σε διάφορες μελέτες που έχουν διεξαχθεί παρατηρήθηκε σε ασθενείς με καρκίνου μαστού αύξηση του σωματικού βάρους κατά τη διάρκεια των χημειοθεραπειών. Το μέσο βάρος που προσλαμβάνουν οι ασθενείς είναι 2,7kg και οι μεγαλύτερες προσαυξήσεις βάρους παρατηρήθηκαν σε όσες είχαν υποβληθεί σε σχήμα CMF ( Cyclophosphamide – Methotrexate – 5- Fluorouracil).[82]

## 2.1.2 ΜΕΛΕΤΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ

Οι μελέτες παρέμβασης εξετάζουν το κατά πόσο με συγκεκριμένες διατροφικές προσεγγίσεις επιτυγχάνεται η καλύτερη προσήλωση στην αλλαγή της διατροφής και εάν αυτές οι παρεμβάσεις δύνανται να επηρεάσουν τις μεταβολικές παραμέτρους όπως η ευαισθησία στην ινσουλίνη και το προφίλ λιπιδίων. Μία τέτοια διατροφική προσέγγιση που έχει προσελκύσει μεγάλο ενδιαφέρον είναι η χρήση του διαλείπουμενου ενεργειακού περιορισμού (IER) σε σύγκριση με τη συμβατική προσέγγιση του ημερήσιου ενεργειακού περιορισμού (DER)[83]. Αυτή η προσέγγιση δοκιμάστηκε σε μια ομάδα γυναικών με υψηλό κίνδυνο καρκίνου του μαστού και έδειξε ότι, βραχυπρόθεσμα, το IER ήταν ανώτερο από το DER σε σχέση με τη βελτίωση την ευαισθησία στην ινσουλίνη και στην απώλεια σωματικού λίπους. Αυτή η προσέγγιση δοκιμάστηκε με επιτυχία πρόσφατα σε συνδυασμό με 150 λεπτά μέτριας άσκησης την εβδομάδα σε 170 γυναίκες που υποβάλλονταν σε χημειοθεραπεία μετά από χειρουργική επέμβαση για καρκίνο του μαστού. Οι παράμετροι που μετρήθηκαν περιλάμβαναν το βάρος, το σωματικό λίπος και τη μυϊκή μάζα, τα επίπεδα ορμονών στο αίμα και τη φλεγμονή. Όλες οι παράμετροι αυτοί έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής, βελτίωση της ευεξίας και των ανεπιθύμητων ενεργειών από τη χημειοθεραπεία[84].



## 2.2 ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ

Κατά τα τελευταία 20 χρόνια, πολλές μελέτες έχουν εξετάσει το ρόλο της σωματικής δραστηριότητας στην πρωτογενή πρόληψη του καρκίνου του μαστού[85,86]. Αν και τα στοιχεία δεν ήταν πάντα συνεπή, τα ευρήματα υποδηλώνουν σημαντική μείωση του κινδύνου, περίπου 20% έως 40% για τις γυναίκες που ακολουθούν αυξημένη φυσική δραστηριότητα σε σύγκριση με αυτές που ακολουθούν καθιστική ζωή ανεξάρτητα από το ορμονικό τους προφίλ (προ-/ μετα- εμμηνόπαυσιακές) [87, 88]. Επιπλέον, μια πρόσφατη ανασκόπηση υποστηρίζει τη σημαντική μείωση του κινδύνου κατά 20 έως 80% ειδικά μεταξύ των γυναικών μετά την εμμηνόπαυση και πρότεινε ότι για κάθε επιπλέον ώρα την εβδομάδα σωματικής δραστηριότητας, ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού μειώνεται κατά 6% [89].

Ωστόσο, ο ρόλος της φυσικής δραστηριότητας πριν ή μετά τη διάγνωση, στη θνησιμότητα από καρκίνο του μαστού ή στη συνολική θνησιμότητα μεταξύ ασθενών με καρκίνο του μαστού είναι αμφιλεγόμενος. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει έναν προστατευτικό ρόλο της σωματικής δραστηριότητας στην εξέλιξη και την έκβαση του καρκίνου του μαστού [90,91,92,93], ενώ άλλες δεν μπορούσαν να αποδείξουν τέτοιο όφελος[94]. Σε μια άλλη μελέτη, ενώ η σωματική δραστηριότητα αποδείχθηκε ότι μειώνει τη συνολική θνησιμότητα, δεν παρατηρήθηκε θετική επίδραση στην υποτροπή του καρκίνου του μαστού[95]. Συνολικά όμως τα περισσότερα επιστημονικά ευρήματα υποδεικνύουν θετική επίδραση της αυξημένης σωματικής δραστηριότητας σε πιθανή μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού.

Ενδιαφέρον έχουν οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί μέσω των οποίων η σωματική άσκηση ασκεί τον προστατευτικό της ρόλο στην υποτροπή ή μείωση της θνησιμότητας από καρκίνο του μαστού. Είναι πιθανό η σωματική δραστηριότητα να επηρεάζει την έκβαση του καρκίνου του μαστού δρώντας στους ίδιους μηχανισμούς που επηρεάζουν την αιτιολογία του. Αυτοί περιλαμβάνουν μειωμένη έκθεση σε οιστρογόνα μέσω του χαμηλότερου σωματικού λίπους και της αύξησης της μυϊκής μάζας και την βελτίωση της ανοσολογικής λειτουργίας [96,97]. Εξίσου σημαντική είναι η επίδραση της σωματικής δραστηριότητας σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού όσον αφορά στην μείωση του κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, μέσω χαμηλότερης C-αντιδρώσας πρωτεΐνης και χαμηλότερης αρτηριακής πίεσης. Μια άλλη προτεινόμενη υπόθεση σχετίζεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη [98]. Έχει υποστηριχθεί ότι το χρονικά αυξημένο επίπεδο ινσουλίνης σχετίζεται με τον καρκίνο του μαστού λόγω της αυξημένης έκκρισης προφλεγμονώδων κυτοκινών [99] και είναι γνωστό ότι η παχυσαρκία και η σωματική αδράνεια είναι δύο από τους κύριους περιβαλλοντικούς καθοριστικούς παράγοντες αντίστασης στην ινσουλίνη και χρόνιας φλεγμονής [100,101]. Δραστηριότητες και άθληση αερόβιου χαρακτήρα και μέτριας έντασης (διάρκεια 30 - 60 λεπτών για τουλάχιστον 3 με 5 φορές την

εβδομάδα) αποτελούν αποτελεσματική παρέμβαση σε γυναίκες επιζήσασες από καρκίνο του μαστού καθότι βελτιώνουν την καρδιοαναπνευστική λειτουργία, συμβάλλουν στη διατήρηση ή μείωση του σωματικού βάρους, αυξάνουν την ποιότητα ζωής της ασθενούς αλλά και τη συνολική της επιβίωση.

Τέλος, επιδημιολογικές μελέτες έχουν καταδείξει ότι το αυξημένο σωματικό βάρος και τα χαμηλά επίπεδα σωματικής άσκησης και φυσικής δραστηριότητας συσχετίζονται άμεσα με αύξηση του κινδύνου μετάστασης καρκίνου του μαστού κι αποτελούν αρνητικούς προγνωστικούς παράγοντες όσον αφορά την επιβίωση των γυναικών αυτών.[102]

## **2.3 Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΩΣ ΜΕΣΟ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ**

### **2.3.1 ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ**

Παρόλο που η κατανάλωση κρέατος και διατροφικών πρωτεϊνών έχει συνδεθεί άμεσα με την έξαρση χρόνιων νοσημάτων όπως ο σακχαρώδης διαβήτης και τα καρδιαγγειακά νοσήματα, αλλά και με συγκεκριμένους τύπους καρκίνου όπως ο καρκίνος του παχέος εντέρου, τα ευρήματα που αφορούν τη σχέση μεταξύ της πρόσληψης πρωτεΐνης και της επίπτωσης και του αποτελέσματος του καρκίνου του μαστού ήταν ασυνεπή και περιορισμένα. Το 2016, μια μετα-ανάλυση 46 προοπτικών μελετών κοόρτης, έδειξε ότι η συνολική πρόσληψη κόκκινου κρέατος συσχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού, με σχετικό κίνδυνο (RR) =1,07 (διάστημα εμπιστοσύνης 95% [CI] 1,01-1,14) για κάθε αύξηση κατά μία μερίδα κόκκινου κρέατος [103].

Αντιθέτως, η μεγαλύτερη πρόσληψη πρωτεΐνης έχει συσχετιστεί με καλύτερη επιβίωση καρκίνου του μαστού σε αρκετές προοπτικές μελέτες [104,105], συμπεριλαμβανομένης και μιας από τη Nurses' Health Study (NHS). Τα ευρήματα του NHS ενημερώθηκαν πρόσφατα μετά από 16 χρόνια παρακολούθησης. Μεταξύ 6.348 γυναικών που είχαν διαγνωστεί με καρκίνο του μαστού πρώιμου σταδίου, φάνηκε μετρίως αντίστροφη σχέση μεταξύ της πρόσληψης ζωικής πρωτεΐνης και της πιθανότητας υποτροπής. Δεν προέκυψε συσχέτιση για χειρότερη πρόγνωση και επιβίωση καρκίνου μαστού σε γυναίκες με αυξημένη πρόσληψη πρωτεϊνών [106].

Πολλοί ασθενείς με καρκίνο δεν λαμβάνουν τη συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη πρωτεΐνης (1,2-1,5 g /kg / ημέρα), ούτε καν τις συστάσεις για υγιή άτομα (0,8 g / kg / ημέρα)[107]. Οι πρόσφατες οδηγίες προτείνουν υψηλότερο ποσοστό πρόσληψης πρωτεΐνης σε ασθενείς με καρκίνο, λόγω της θετικής επίδρασης στην πρωτεϊνική ενεργειακή ισορροπία και στη διατήρηση της μυϊκής μάζας. Ενδιαφέρον παρουσιάζει και μια πρόσφατη μελέτη που δείχνει μια αντιστρόφως ανάλογη συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης κόκκινου κρέατος και της επταετούς θνησιμότητας σε 992 άτομα με καρκίνο του παχέος εντέρου σταδίου ΙΙΙ, γεγονός που υποδηλώνει ότι η υψηλότερη πρόσληψη πρωτεϊνών μπορεί στην πραγματικότητα να είναι ευεργετική στον καρκίνο[108]. Όσον αφορά τις φυτικές πρωτεΐνες, τα αποτελέσματα δεν παρουσίασαν σημαντικό στατιστικό ενδιαφέρον.

Οι παρεμβάσεις με αμινοξέα έχουν δοκιμαστεί στον καρκίνο, με στόχο τη βελτιστοποίηση της διατροφικής κατάστασης του ασθενούς και την αποφυγή απώλειας μυϊκής μάζας. Περιλαμβάνουν συμπλήρωση με αμινοξέα διακλαδισμένης αλυσίδας BCAA (λευκίνη, ισολευκίνη και βαλίνη), β-υδρόξυ β-μεθυλ βουτυρικό, καρνιτίνη και κρεατίνη. Χρειάζεται όμως, ακόμη περαιτέρω έρευνα για να αποσαφηνιστούν τα πιθανά οφέλη.

Όσον αφορά την κατανάλωση κόκκινου κι επεξεργασμένου κρέατος, μετα-ανάλυση κατέδειξε ότι η πρόσληψή του δε φάνηκε να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Τα αποτελέσματα και οι συσχετίσεις που συλλέχθηκαν ήταν αδύναμα και μη στατιστικά σημαντικά.[109]. Στην πιο πρόσφατη μελέτη Sister Study, στην οποία έλαβαν μέρος 42.012 συμμετέχουσες, φάνηκε , μετρήθηκε μέσω ερωτηματολογίων FFQ η συχνότητα κατανάλωσης διαφόρων τύπων κρέατος αλλά και ο τρόπος μαγειρέματός τους. Αναφορικά με τον καρκίνο του μαστού, τα αποτελέσματα κατέδειξαν ότι η κατανάλωση κόκκινου κρέατος πιθανώς να αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης διηθητικού καρκίνου του μαστού. Αντίθετα η κατανάλωση λευκού κρέατος (πουλερικά) φάνηκε να έχει προστατευτική δράση[110]. Είναι αναγκαία η διεξαγωγή περισσότερων μελετών για την διερεύνηση της επίπτωσης της κατανάλωσης επεξεργασμένου κρέατος στον καρκίνο του μαστού.

### 2.3.2 ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΕΣ

Αναφορικά με τους υδατάνθρακες η ποιότητά τους είναι εκείνη που τους καθιστά επιβλαβείς ή μη στον καρκίνο του μαστού. Σύνθετοι υδατάνθρακες που προσλαμβάνονται μέσω φρούτων και λαχανικών, οσπρίων και προϊόντων ολικής άλεσης περιέχουν πληθώρα συστατικών, ωφέλιμα για τον οργανισμό που δρουν ευεργετικά και πιθανόν μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Οι φυτικές ίνες που εμπεριέχονται στους σύνθετους υδατάνθρακες πιθανά μειώνουν τα επίπεδα κυκλοφορούντων οιστρογόνων στο αίμα γεγονός που επιδρά θετικά στην μείωση κινδύνου καρκίνου του μαστού. Οι περισσότερες από τις πρόσφατες μελέτες κι αναλύσεις υποστηρίζουν την προαναφερθείσα υπόθεση, υπάρχουν όμως κι εκείνες που δεν αποδίδουν καμία απολύτως συσχέτιση μεταξύ πρόσληψης σύνθετων Υ/Α και φυτικών ινών με την προστασία από καρκίνο του μαστού[111,112]. Ένας ακόμα πιθανός μηχανισμός δράσης των διαιτητικών ινών στην πρόληψη καρκίνου του μαστού αποτελεί η δυνατότητά τους να βοηθήσουν στον καλύτερο έλεγχο του σωματικού βάρους και στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας η οποία αποτελεί εδραιωμένο παράγοντα κινδύνου στον καρκίνο του μαστού[113].

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον αναφορικά με τον κίνδυνο καρκίνου μαστού παρουσιάζει η πρόσληψη απλών και επεξεργασμένων υδατανθράκων (ζάχαρη, συσκευασμένοι χυμοί, ζαχαρώδη ποτά κ.ά.). Η πρόσληψη των συγκεκριμένων Υ/Α αποδεδειγμένα σχετίζεται με τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης παχυσαρκίας, αντίσταση στην ινσουλίνη και σακχαρώδη διαβήτη τύπου2 ενώ σε μελέτες φάνηκε θετική συσχέτιση και με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.[114] Σημαντικό ρόλο κατά την πρόσληψη υδατανθράκων παίζουν ο προσδιορισμός του γλυκαιμικού δείκτη (GI) και του γλυκαιμικού φορτίου (GL) καθότι μετά την πρόσληψη Υ/Α με υψηλό GI & GL αυξάνονται τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα κι ενεργοποιείται το σύστημα ινσουλίνης/IGF-1 (insulin like growth factor) το οποίο έχει χαρακτηριστεί σαν ένας πιθανός στόχος στη θεραπεία του καρκίνου του μαστού[115]. Η υπερέκφραση του υποδοχέα IGF-1 σχετίζεται με κακή πρόγνωση στην εξέλιξη της νόσου. Σε γυναίκες με θετικό ιστολογικά όγκο για τον συγκεκριμένο υποδοχέα η μείωση της πρόσληψης απλών υδατανθράκων μετά τη διάγνωση θα μπορούσε να ελαχιστοποιήσει την πιθανότητα υποτροπής[116] Στη μελέτη κοορτής NutriNet – Sante που διενεργήθηκε από το 2009 έως το 2017 διαπιστώθηκε ότι η πρόσληψη τροφίμων υψηλού γλυκαιμικού φορτίου συσχετίζεται θετικά με την αύξηση κινδύνου εμφάνισης όλων των τύπων καρκίνου και ιδιαίτερα του μετεμμηνοπαυσιακού καρκίνου του μαστού. Τρόφιμα με υψηλό γλυκαιμικό δείκτη (>55) έχουν σημαντική συσχέτιση με την εμφάνιση καρκίνου του μαστού σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση.[117]

### 2.3.3 BITAMINEΣ ΚΑΙ ΙΧΝΟΣΤΟΙΧΕΙΑ

Υπήρξε μεγάλο ενδιαφέρον για το εάν οι βιταμίνες, τα μέταλλα και οι βιοδραστικές ενώσεις που βρίσκονται στα τρόφιμα μπορούν να προσφέρουν προστασία έναντι του καρκίνου, τόσο ως προς την πρόληψη όσο και ως προς τη μείωση του κινδύνου μετά τη διάγνωση. Η δυνατότητα αυτών των ενώσεων να ασκήσουν τη δράση τους μπορεί να είναι είτε μέσω άμεσης επίδρασης στην κυτταρική ανάπτυξη είτε μέσω άλλων βιολογικών συστημάτων.

Η χρήση συμπληρωμάτων βιταμινών και ανόργανων συστατικών είναι κοινή σε γυναίκες που έχουν διαγνωστεί με καρκίνο του μαστού. Μελέτες αναφέρουν ότι η χρήση μεταξύ καρκινοπαθών και μακροχρόνιων επιζώντων φτάνει το 64-81%, ενώ το 14 με 32% ξεκίνησε την χρήση συμπληρωμάτων μετά τη διάγνωση του καρκίνου. Υψηλότερη κατανάλωση συμπληρωμάτων διατροφής παρατηρήθηκε σε ασθενείς με καρκίνο μαστού αλλά και σε ασθενείς με υψηλό επίπεδο εκπαίδευσης [118]. Σε άλλες διαγνώσεις καρκίνου, όπως στον καρκίνο του πνεύμονα, στον καρκίνο του στομάχου και στα αδενώματα του παχέος εντέρου, η χρήση συμπληρωμάτων βιταμινών και μετάλλων έχει αποδειχθεί ότι έχει δυσμενείς επιπτώσεις στην έκβαση της νόσου, με υψηλότερα ποσοστά υποτροπής σε άτομα που λαμβάνουν υψηλές δόσεις συμπληρωμάτων, ιδίως βήτα-καροτίνη και ρετινόλη [119]. Υπάρχει επίσης η ανησυχία ότι η χρήση αντιοξειδωτικών βιταμινών σε υψηλές δόσεις μπορεί να είναι εξίσου προστατευτική και για τα καρκινικά κύτταρα, μειώνοντας την αποτελεσματικότητα της χημειοθεραπείας ή της ακτινοθεραπείας, αν και αυτό δεν τεκμηριώθηκε σε κλινικές δοκιμές [119].

Τα δεδομένα για την χρήση συμπληρωμάτων βιταμινών μετά τη διάγνωση του καρκίνου του μαστού συλλέχθηκαν σε διάφορες μελέτες [120]. Συγκεντρωτικά τα δεδομένα που αξιολογήθηκαν 1 έως 5 χρόνια μετά τη διάγνωση, δείχνουν ότι η χρήση πολυβιταμινούχων συμπληρωμάτων μετά τη θεραπεία (βιταμίνες A, B, C, D, E) μείωσε τον κίνδυνο θανάτου κατά 16%. Η βιταμίνη E συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο υποτροπής ενώ η βιταμίνη C με μειωμένο κίνδυνο θανάτου. Άλλες μετα-αναλύσεις κατέληξαν επίσης στο συμπέρασμα ότι η χρήση της βιταμίνης C μετά τη διάγνωση του καρκίνου του μαστού μπορεί να σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο θνησιμότητας [121].

Η βιταμίνη D είναι μια λιποδιαλυτή βιταμίνη που μπορεί να ληφθεί από διατροφικές πηγές όπως το συκώτι, τα λιπαρά ψάρια, το ιχθυέλαιο και τους κρόκους αυγών ή από τη δράση της υπεριώδους ακτινοβολίας στο δέρμα που διευκολύνει τη μετατροπή της προ-βιταμίνης D3 σε 1,25 διυδροξυβιταμίνη D ή καλσιτριόλη. Η βιταμίνη D είναι σημαντική καθώς προάγει την απορρόφηση του ασβεστίου στο έντερο και διατηρεί επαρκή επίπεδα ασβεστίου και φωσφορικών ιόντων στον ορό. Η μείωση της οστικής πυκνότητας προκαλεί ανησυχία σε γυναίκες μετά τη θεραπεία για καρκίνο του μαστού λόγω της επίδρασης της ορμονικής θεραπείας στην απόθεση ασβεστίου στα οστά. Το

βέλτιστο ποσό πρόσληψης συμπληρώματος βιταμίνης D και ασβεστίου για τη βελτίωση της οστικής πυκνότητας και τη μείωση του κινδύνου κατάγματος δεν έχει προσδιοριστεί[122]. Υπάρχει, τέλος, μεγάλο ενδιαφέρον για άλλες πιθανές επιδράσεις της βιταμίνης D, καθώς ορισμένα στοιχεία δείχνουν ότι τα υψηλότερα επίπεδα 25-υδροξυβιταμίνης D στην κυκλοφορία του αίματος, μπορεί να προσφέρουν καλύτερη πρόγνωση μεταξύ των καρκινοπαθών, αν και αυτό απαιτεί περαιτέρω μελέτες προτού δοθούν συστάσεις σε γυναίκες με πρώιμο καρκίνο του μαστού[123].

### **2.3.4 ΓΑΛΑΚΤΟΚΟΜΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ**

Η κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων όπως το γάλα, το γιαούρτι, το βούτυρο και το τυρί έχουν αποτελέσει αντικείμενο διαμάχης, τόσο σχετικά με τον ρόλο τους και τη συμμετοχή τους στην ανάπτυξη του καρκίνου του μαστού, όσο και στην πορεία κι εξέλιξη του καρκίνου μετά τη διάγνωση. Έχει παρατηρηθεί ότι μια κοινή αλλαγή που επιλέγουν οι γυναίκες μετά τη διάγνωση είναι η μείωση της πρόσληψης γαλακτοκομικών τροφίμων[124]. Εκφράστηκε ανησυχία για την συγκεκριμένη ομάδα τροφίμων, λόγω της υψηλής περιεκτικότητάς του σε λιπαρά, αλλά και λόγω της ανίχνευσης στο γάλα χημικών ουσιών και ορμονών όπως αντιβιοτικά, οιστρογόνα, ινσουλίνη και αυξητικός παράγοντας (IGF-1). Ωστόσο, τα γαλακτοκομικά προϊόντα είναι επίσης μια καλή πηγή ασβεστίου, οπότε η συμμετοχή τους και η συμβολή τους στην ημερήσια διατροφική πρόσληψη είναι ιδιαίτερα σημαντική ,και πόσο μάλλον σε πληθυσμό γυναικών που ενδέχεται να διατρέχουν κίνδυνο απώλειας οστικής πυκνότητας και μάζας ως αποτέλεσμα της ενδοκρινούς θεραπείας του καρκίνου του μαστού.

Μελέτες δεν κατάφεραν να συνδέσουν τη κατανάλωση γαλακτοκομικών τροφίμων σε σχέση με την υποτροπή ή την συνολική επιβίωση ειδικά για τον καρκίνο του μαστού[125]. Μια μελέτη έδειξε ότι η πρόσληψη γαλακτοκομικών προϊόντων με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά, αλλά όχι η πρόσληψη γαλακτοκομικών προϊόντων χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, συσχετίστηκε με την κακή συνολική πρόγνωση κι επιβίωση στη καρκίνου του μαστού. Αυτό υποδηλώνει ότι δεν είναι από μόνα τους υπεύθυνα τα γαλακτοκομικά τρόφιμα για την έκβαση της νόσου , αλλά μπορεί να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο η ελάττωσή τους σε εκείνους τους ασθενείς που προσπαθούν να μειώσουν την πρόσληψη λιπαρών. Τα σημερινά στοιχεία δείχνουν ότι δεν είναι απαραίτητο να μειωθούν ή να αποκλειστούν τα γαλακτοκομικά τρόφιμα από τη διατροφή μετά από θεραπεία για τον καρκίνο του μαστού[126].

### 2.3.5 ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΣΟΓΙΑΣ

Η κατανάλωση προϊόντων σόγιας ποικίλλει σημαντικά σε όλο τον κόσμο με υψηλότερα τα επίπεδα κατανάλωσης στους ασιατικούς πληθυσμούς σε σύγκριση με τις δυτικές χώρες. Τα τρόφιμα σόγιας έχουν προσελκύσει την προσοχή της επιστημονικής κοινότητας σε σχέση με τον καρκίνο του μαστού λόγω της περιεκτικότητάς τους σε ισοφλαβόνες. Αυτές οι ενώσεις συνδέονται με υποδοχείς οιστρογόνων και μιμούνται τη δράση των οιστρογόνων επομένως έχουν ονομαστεί φυτο-οιστρογόνα και διακρίνονται σε κουμεστάνες και λιγνάνες. Η διαθεσιμότητα της φυτοοιστρογονικής δραστηριότητας μπορεί να ποικίλλει μεταξύ των ατόμων, καθώς εξαρτάται εν μέρει από την παραγωγή πιο μεταβολικά δραστικών ενώσεων μέσω του μεταβολισμού από το μικροβίωμα του εντέρου. Τα επιδημιολογικά δεδομένα υποδεικνύουν την ευεργετική δράση της κατανάλωσης σόγιας και ισοφλαβονών στον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου μαστού[127]. Στις περισσότερες μελέτες που έχουν διενεργηθεί (προοπτικές κι αναδρομικές) για την επίδραση της κατανάλωσης προϊόντων σόγιας στον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού έχει παρατηρηθεί θετική επίδραση σε γυναίκες που προέρχονται από Ασιατικές χώρες. Τα δεδομένα για τις γυναίκες που ζουν σε χώρες του Δυτικού κόσμου είναι περιορισμένα κι αυτό εν μέρει αποδίδεται στην μεγάλη κατανάλωση σόγιας και προϊόντων της στις χώρες της Ασίας ( ημερήσια πρόσληψη ισοφλαβονών 25-50mg/day ενώ σε Δυτικές χώρες 1mg/day).

Ανησυχίες για την κατανάλωση φυτο-οιστρογόνων προέκυψαν μόνο μετά από *in vitro* μελέτες, όπου φάνηκε οι ισοφλαβόνες να προάγουν την ανάπτυξη όγκου μαστού σε ζωικά μοντέλα κι ενδεχομένως παρεμβαίνουν και στη δραστηριότητα της ταμοξιφαίνης [128]. Ωστόσο στοιχεία από επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι η κατανάλωση 10mg ή περισσότερων ισοφλαβονών παρέχει όφελος όσον αφορά τη μείωση της συνολικής θνησιμότητας, της θνησιμότητας από καρκίνο του μαστού και του κινδύνου υποτροπής σε σχέση με κατανάλωση μικρότερη από 4mg. Αυτά τα αποτελέσματα προέρχονται από τη συγκέντρωση 3 μεγάλων μελετών με συνολικά 9514 ασθενείς με καρκίνο του μαστού που παρακολούθηθηκαν για μέσο όρο 7,4 ετών. Αρκετοί μηχανισμοί έχουν προταθεί όσον αφορά την αντικαρκινική δράση των ισοφλαβονών[129]. Οι ισοφλαβόνες αποτελούν ισχυρά αντιοξειδωτικές ενώσεις γεγονός που συμβάλλει στην αποτροπή της υπεροξειδωσης των λιπαρών οξέων και της καταστροφής του DNA. Αυτό ίσως οφείλεται στο γεγονός ότι η χημική τους δομή είναι όμοια με εκείνη της ορμόνης 17-β οιστραδιόλης. Λόγω αυτής της ομοιότητας έχουν κι ανταγωνιστική δράση με τα οιστρογόνα αφού προσδέονται στους ίδιους υποδοχείς κι αναστέλλουν τη δράση ενζύμων που είναι υπεύθυνα για τη βιοσύνθεση στεροειδών ορμονών. Κατ' αυτό τον τρόπο μειώνονται τα επίπεδα ελεύθερων οιστρογόνων στην κυκλοφορία του αίματος.

Ωστόσο, εξακολουθεί να υπάρχει ανησυχία για τη χρήση συμπυκνωμένων συμπληρωμάτων ισοφλαβόνης (όπως το κόκκινο τριφύλλι) σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού και η χρήση τους δεν συνιστάται. Αυτά τα συμπληρώματα παρέχουν πολύ μεγαλύτερη συγκέντρωση φυτοοιστρογόνων και μπορεί να έχουν δυσμενείς αλληλεπιδράσεις με βιολογικούς μηχανισμούς ή συνταγογραφούμενα φάρμακα [130]. Γενικά όμως η κατανάλωση προϊόντων σόγιας σε μέτρια ποσότητα (λιγότερα από 11γρ. πρωτεΐνη σόγιας ημερησίως) θεωρείται ασφαλής και δυνητικά ωφέλιμη για γυναίκες με καρκίνο του μαστού.

### 2.3.6 ΑΛΚΟΟΛ

Η κατανάλωση αλκοόλ έχει αναγνωριστεί ως επιβεβαιωμένος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού από μεγάλες προοπτικές μελέτες αν και οι μηχανισμοί είναι ασαφείς[131]. Πιθανώς τα αυξημένα επίπεδα οιστρογόνων που παρατηρούνται σε γυναίκες που καταναλώνουν τακτικά αλκοόλ να αιτιολογούν μερικώς τον μηχανισμό δράσης. Επιπρόσθετα, από τον μεταβολισμό του αλκοόλ προκύπτουν παράγωγα όπως ελεύθερες ρίζες και ακεταλδεΐδη, ουσίες ιδιαίτερα τοξικές για το DNA. Το αλκοόλ δομικά είναι όμοιο με το φυλλικό οξύ κι έτσι το ανταγωνίζεται μειώνοντας τα επίπεδά του στον οργανισμό, επιφέροντας διαταραχές στην διαδικασία σύνθεσης DNA.

Η επιδημιολογική έρευνα έδειξε μια δοσοεξαρτώμενη σχέση μεταξύ της κατανάλωσης αλκοόλ και του καρκίνου του μαστού. Καθώς η κατανάλωση αλκοόλ αυξάνεται, έτσι και ο κίνδυνος εμφάνισης ορισμένων καρκίνων. Οι Smith et al [132] διαπίστωσαν ότι η πρόσληψη αλκοόλ τουλάχιστον 30 g ημερησίως για μια περίοδο ετών αύξησε τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού κατά 30 έως 40% σε σύγκριση με εκείνους που δεν έπιναν.

Η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ (0,07g/kg) από γυναίκες υπό θεραπεία αντικατάστασης ορμονών, βρέθηκε να αυξάνει το επίπεδο της οιστραδιόλης (τα υψηλά επίπεδα είναι παράγοντες κινδύνου για καρκίνο του μαστού) πέρα από το όριο της ωορρηξίας για τέσσερις ώρες[133]. Για τις μετεμηνοπαυσιακές γυναίκες, ακόμη και ένα ποτό την ημέρα συσχετίστηκε με έως και 30% αύξηση της θνησιμότητας από καρκίνο του μαστού σε σύγκριση με εκείνες που δεν πίνουν (non drinkers) [134].

Το 2004 οι G. Poschl και H. K. Seitz [135] διαπίστωσαν ότι το 84% των 69 μελετών τύπου ασθενών-μαρτύρων (case-control studies) και το 76% των 21 μελετών κοόρτης που είχαν δημοσιευθεί μέχρι εκείνη τη στιγμή, έδειξαν θετική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης αλκοόλ και της εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Οι αναλύσεις περιελάμβαναν 58.515 γυναίκες με διηθητικό καρκίνο του



μαστού και 95.067 υγιείς γυναίκες. Η μέση κατανάλωση αλκοόλ που αναφέρθηκε ήταν 6,0 g την ημέρα, δηλαδή περίπου μισή μονάδα αλκοόλ / ποτό την ημέρα και ήταν μεγαλύτερη για τις γυναίκες με ιστορικό χρήσης καπνού σε σύγκριση με μη καπνίστριες (8,4 g την ημέρα και 5,0 g ανά ημέρα, αντίστοιχα).

Σε σύγκριση με τις γυναίκες που ανέφεραν ότι δεν έπιναν αλκοόλ, ο σχετικός κίνδυνος καρκίνου του μαστού ήταν 1,32 (95% CI:1,19-1,45,  $P < 0,00001$ ) για πρόσληψη 35 - 44 gr ημερησίως αλκοόλ και 1,46 (1,33 - 1,61,  $P < 0,00001$ ) για 45gr ανά ημέρα αλκοόλ. Είναι ενδιαφέρον να σημειωθεί ότι η σχέση μεταξύ του καπνίσματος και του καρκίνου του μαστού ουσιαστικά συγχέεται από την επίδραση του αλκοόλ. Όταν οι αναλύσεις περιορίστηκαν σε 22.255 γυναίκες με καρκίνο του μαστού και 40.832 υγιείς γυναίκες που ανέφεραν ότι δεν έπιναν αλκοόλ, το κάπνισμα δεν συσχετίστηκε με τον καρκίνο του μαστού (σε σύγκριση με τις μη καπνίστριες, ο σχετικός κίνδυνος ήταν 1,03, 95% CI 0,98 - 1,07 , και για τους τρέχοντες καπνιστές = 0,99, 0,92-1,05). Τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι περίπου το 4% των καρκίνων του μαστού στις ανεπτυγμένες χώρες οφείλονται στην κατανάλωση αλκοόλ[136].

Δεν είναι επίσης σαφές εάν η κατανάλωση αλκοόλ μετά τη διάγνωση επηρεάζει την επιβίωση. Ενώ μεμονωμένες μελέτες έχουν δείξει ότι η κατανάλωση αλκοόλ επηρεάζει δυσμενώς την πρόγνωση, μια πρόσφατη μετα-ανάλυση 11 μελετών κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η μέτρια μετά τη διάγνωση κατανάλωση αλκοόλ δεν συσχετίστηκε και δεν επηρέασε τη συνολική επιβίωση[137]. Το συμπέρασμα που εξάγεται από τις κατευθυντήριες γραμμές του World Cancer Research Fund International [138] υποδεικνύει δοσοεξαρτώμενη σχέση μεταξύ κατανάλωσης αλκοόλ και καρκίνου του μαστού. Για προεμμηνόπαυσιακές γυναίκες ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού αυξάνει κατά 5% για κάθε αύξηση 10gr αλκοόλ/ημερησίως ενώ για τις μετεμμηνόπαυσιακές ο κίνδυνος αυτός ανέρχεται στο 9%. Οι συμβουλές για την κατανάλωση αλκοόλ μετά τη θεραπεία για καρκίνο του μαστού θα πρέπει συνεπώς να συμβαδίζουν με τις γενικές συστάσεις για την υγεία. Σύμφωνα με τις πιο πρόσφατες οδηγίες της ACS (American Cancer Society) η κατανάλωση αλκοόλ θα πρέπει να περιορίζεται σε ένα ποτό την ημέρα.

## 3 ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΑΛΛΑΓΕΣ ΜΕΤΑ ΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

---

### 3.1 ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ

Η περίοδος της ζωής στους ογκολογικούς ασθενείς μπορεί να χαρακτηριστεί από τρεις φάσεις [139]:

- 1) το χρόνο της διάγνωσης έως το τέλος της αρχικής θεραπείας και ανάρρωσης.
- 2) τη μετάβαση από τη θεραπεία στην μακροπρόθεσμη επιβίωση, συμπεριλαμβανομένων των επιζώντων που είναι απαλλαγμένοι από την ασθένεια ή που έχουν σταθερή ασθένεια
- 3) τη συνολική επιβίωση.

Το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών με καρκίνο είναι κυρίως άτομα που έχουν διαγνωστεί και υποβληθεί σε θεραπεία για καρκίνο του μαστού, του παχέος εντέρου και του προστάτη, καθώς αυτοί οι τύποι είναι συχνόι και έχουν συνήθως την καλύτερη κι ευνοϊκότερη πρόγνωση και 5ετή επιβίωση. Η μεγάλη πρόοδος στον τομέα των επιστημών υγείας συνέβαλε σημαντικά στην έγκαιρη διάγνωση και θεραπευτική αρκετών τύπων καρκίνου, αυξάνοντας έτσι σημαντικά το προσδόκιμο επιβίωσης και καθιστώντας τον καρκίνο από ανίατη σε πολλές περιπτώσεις σε μια 'χρόνια ασθένεια'. Επιπλέον, δεδομένου ότι ο καρκίνος είναι μια ασθένεια που σχετίζεται με τη γήρανση, σχεδόν οι μισοί (47%) ασθενείς με ιστορικό καρκίνου είναι ηλικίας 70 ετών και άνω, ενώ μόνο το 11% αντιστοιχεί σε άτομα κάτω από 50 ετών.

Οι επιζώντες από καρκίνο συνήθως αντιμετωπίζουν αρκετές μακροχρόνιες επιπτώσεις στην υγεία τους καθώς και ψυχοκοινωνικές συνέπειες εξαιτίας της θεραπείας τους, συμπεριλαμβανομένων καρδιαγγειακών επιπλοκών, ενδοκρινικών διαταραχών, οστεοπόρωσης, γνωστικών ελλειμμάτων, τερηδόνας ή άλλων οδοντιατρικών επιπλοκών καθώς και αλλαγών βάρους [140]. Αυτές οι συνέπειες, σε συνδυασμό με τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα που συνδέονται με την ίδια την ασθένεια, και τις πιθανότητες υποτροπής, καθιστούν προφανές ότι υπάρχει μια αυξανόμενη ανάγκη για συστάσεις και καθοδήγηση σχετικά με τον τρόπο ζωής των ίδιων των επιζώντων από καρκίνο. Άλλωστε έχει επιβεβαιωθεί ότι ο τρόπος ζωής και οι παράγοντές του (διατροφή, αλκοόλ, παχυσαρκία, χρήση καπνού κ.λπ.) αποτελούν βασικές αιτίες των μη μεταδοτικών ασθενειών όπως ο καρκίνος. [141,142]

Τέλος, ο όρος «ποιότητα ζωής» (Quality Of Life, QOL) έχει οριστεί από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) ως ο τρόπος με τον οποίο ένα άτομο αντιλαμβάνεται τη θέση του στη ζωή, μέσα στο πολιτιστικό πλαίσιο και το σύστημα αξιών της κοινωνίας που βιώνει, σε σχέση πάντα με τους

στόχους, τις προσδοκίες, τα πρότυπα και τις ανησυχίες του. Στη βιβλιογραφία η ποιότητα ζωής διακρίνεται σε τέσσερις παράγοντες (σωματική, ψυχική, κοινωνική ευημερία και αξιοποίηση του ελεύθερου χρόνου). Ο καρκίνος, όπως και άλλες σοβαρές ασθένειες, μπορεί να προκαλέσει πολλές αλλαγές στη ζωή ενός ατόμου και η πιθανή αντιπαράθεση με τον επικείμενο θάνατο μπορεί να προκαλέσει μεταβολές και αλλαγές στον τρόπο ζωής που μπορεί να έχουν τεράστιο αντίκτυπο στην QOL[143].

### **3.2 ΣΧΕΣΗ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΖΩΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΣΕ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ**

Οι μελέτες σε επιζώντες από καρκίνο μαστού δείχνουν ότι η συνολική QOL βραχυπρόθεσμα, είναι αρκετά καλή αν αναλογιστεί κανείς τι έχει βιώσει η ασθενής πρόσφατα. Αν και ο καρκίνος μπορεί να επηρεάσει αρνητικά τη QOL, είναι γνωστό ότι πολλοί επιζώντες από καρκίνο αναφέρουν ότι η ασθένεια τους έφερε ένα νέο νόημα στη ζωή τους και ενίσχυσε θετικά συμπεριφορές ψυχοκοινωνικής ευεξίας και πνευματικής ηρεμίας [143]. Μια μελέτη των Bower et al. διαπίστωσε ότι μετά από 10 χρόνια από τη διάγνωση, πολλές γυναίκες αναφέρουν την επιλογή ενός υγιεινότερου τρόπου ζωής μετά τον καρκίνο[144]. Οι επιζήσασες αναφέρουν όμως και αρνητικές αλλαγές, όπως απαισιόδοξη αντιμετώπιση της καθημερινότητας και αυξημένα δυσάρεστα συναισθήματα συσχετιζόμενα με τον καρκίνο που βίωσαν (φόβος θανάτου, ανασφάλεια) και αναφέρουν ότι έχουν τουλάχιστον ένα επίμονο σωματικό σύμπτωμα μετά τη θεραπεία του καρκίνου (πόνος, κόπωση) [145]. Ωστόσο, είναι αρκετά δύσκολο να γνωρίζουμε εάν τα κοινά συμπτώματα που καταγράφηκαν, όπως οι εξάψεις, η κόπωση και τα προβλήματα εικόνας του σώματος, σχετίζονται άμεσα με τον καρκίνο του μαστού και τη θεραπεία του ή είναι απλώς απόρροια της φυσιολογικής διαδικασίας γήρανσης.

Οι Shimozuma et al. Διαπίστωσαν όμως ότι παρόλο που οι ασθενείς με καρκίνο του μαστού αντιμετωπίζουν σωματικά προβλήματα (π.χ. δυσκολία στον ύπνο, λιγότερη ενέργεια, κόπωση, λεμφοίδημα) και ψυχοκοινωνικά προβλήματα (π.χ. κακή διάθεση, προβλήματα εικόνας του σώματος, χαμηλή αυτοπεποίθηση) λίγο μετά τη χειρουργική επέμβαση, οι περισσότερες γυναίκες αναρρώνουν από αυτές τις δυσκολίες μετά από ένα χρόνο [146]. Κι άλλες μελέτες έχουν καταλήξει σε παρόμοια συμπεράσματα καταδεικνύοντας ότι τα σωματικά και ψυχολογικά προβλήματα ου αναφέρθηκαν αμέσως μετά το πέρας των θεραπειών, τείνουν να βελτιώνονται και να ελαχιστοποιούνται κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους [147,148]. Βέβαια, στις περισσότερες μελέτες φάνηκε ότι μεταξύ του πρώτου και του πέμπτου έτους μετά τη θεραπεία, στις επιζήσασες καρκίνου του μαστού και ειδικά σε

νεότερες ασθενείς, τα προβλήματα είναι συνεχή με σημαντικότερο τον έντονο φόβο μιας επικείμενης υποτροπής αλλά και την πολύ έντονη κόπωση και χαμηλή ενέργεια. Ορισμένες μελέτες αναφέρουν ότι γυναίκες μακροχρόνια επιζήσασες από καρκίνο μαστού έχουν σε χαμηλό ποσοστό σωματικές και συναισθηματικές δυσκολίες ενώ τα επίπεδα QOL είναι ίδια ή καλύτερα συγκριτικά με γυναίκες ίδιας ηλικιακής ομάδας που δεν νόσησαν ποτέ με καρκίνο [149].

Τέλος, μελέτες δείχνουν ότι υπάρχουν ορισμένοι παράγοντες που μπορούν να βοηθήσουν στην πρόβλεψη των μακροπρόθεσμων αποτελεσμάτων της QOL. Για παράδειγμα, οι νεότερες γυναίκες τείνουν να έχουν χειρότερα αποτελέσματα QOL και περισσότερα νευρολογικά προβλήματα (διαταραχές μνήμης και γνωστικής λειτουργίας, μειωμένη αυτοσυγκέντρωση) από τις μεγαλύτερες γυναίκες [150]. Χαμηλότερος δείκτης QOL σχετίζεται επίσης και με την οικογενειακή κατάσταση (μόνη), με χαμηλό επίπεδο εκπαίδευσης και με υψηλό δείκτη μάζας σώματος. Η κόπωση αποτελεί ένα από τα πιο δυσάρεστα συμπτώματα και σχετίζεται με μειωμένο HRQOL (health related). Η μειωμένη ενέργεια και η σωματική δυσλειτουργικότητα αναφέρεται πρωτίστως στις ασθενείς κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας (και λιγότερο στην ακτινοθεραπεία) [151].

Η αξιολόγηση των βαθμολογιών της QOL έναντι της διατροφικής κατάστασης έδειξε ότι οι ασθενείς με κακή διατροφή είχαν χαμηλότερες βαθμολογίες QOL πριν και μετά την χημειοθεραπεία, κυρίως στους σωματικούς και ψυχολογικούς τομείς, καθώς και χειρότερη συνολική βαθμολογία QOL και γενικής υγείας. Μάλιστα ο υποσιτισμός είναι χαρακτηριστικό σύμπτωμα σε καρκινοπαθείς και πιθανός συσχετίζεται με τη μεταβαλλόμενη QOL [152]. Συγκεκριμένα, η αλληλεπίδραση μεταξύ καρκίνου και καχεξίας που σχετίζεται με τον καρκίνο συχνά οδηγεί τόσο στη σωματική επιδείνωση όσο και σε βιοχημικά διατροφικά ελλείμματα, η οποία στη συνέχεια οδηγεί σε κακή QOL [153]. Οι κυτοκίνες επηρεάζουν την ισορροπία ορεξιγενικών και ανορεξιγόνων συστημάτων ου συμβάλλουν και προάγουν το σύνδρομο καρκίνου ανορεξίας –καχεξίας [154]. Η έρευνα δείχνει ότι το σύνδρομο ανορεξίας-καχεξίας καρκίνου περιλαμβάνει την αλληλεπίδραση ορμονών όπως λεπτίνη, νευροπεπτίδια (π.χ. νευροπεπτίδιο Υ και ορεξίνη) και κυτοκίνες (π.χ. παράγοντας νέκρωσης όγκου άλφα [TNF- $\alpha$ ], ιντερλευκίνη [IL] 1, ιντερλευκίνη 6 και ιντερφερόνη  $\gamma$ ). Οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες αυτές σχετίζονται με απώλεια μυών καθότι μειώνουν την πρόσληψη τροφής, αυξάνουν την ενεργειακή δαπάνη κατά την ανάπαυση, αυξάνουν τη γλυκονεογένεση και τη σύνθεση αντιδραστικών πρωτεϊνών και περιορίζουν την πρόσληψη κι απορρόφηση θρεπτικών ουσιών και λιπαρών οξέων. Εστιάζοντας στην ποιότητα της διατροφής της ασθενούς με καρκίνο μαστού έτσι ώστε να αντιμετωπιστεί και να μειωθεί η προαναφερθείσα κατάσταση χρόνιας φλεγμονής πιθανώς να μπορεί να βελτιώσει σημαντικά το QOL και την συνολική επιβίωση [155, 156].

### 3.3 ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΕΣ ΜΕΤΑ ΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Αν και οι μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου επηρεάζουν πρωτίστως τη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου, οι περισσότερες διαφορές στον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου ανάμεσα στους ανθρώπους επηρεάζονται από παράγοντες που δεν είναι κληρονομικοί. Ο τρόπος ζωής όπως η διατήρηση ενός υγιούς σωματικού βάρους ή η προσκόλληση σε ένα υγιεινό πρότυπο διατροφής μπορεί να μειώσει σημαντικά τον κίνδυνο που διατρέχει ένα άτομο κατά τη διάρκεια της ζωής του, να αναπτύξει ή να πεθάνει από καρκίνο [157].

Οι Salminen et al. διεξήγαγαν, στη Φινλανδία το 2000, μία από τις πρώτες μελέτες στην Ευρώπη που διερεύνησαν τον ρόλο της διάγνωσης του καρκίνου του μαστού στην αλλαγή των διατροφικών συνηθειών. Μέσω ερευνών σε 123 ασθενείς διαπιστώθηκε ότι το ένα τρίτο των επιζώντων από καρκίνο του μαστού είχε αλλάξει τις διατροφικές του συνήθειες μετά τη διάγνωση (31,9%) [158]. Το 2002, η ίδια ομάδα συγκέντρωσε και πάλι πληροφορίες σχετικά με ιδέες και στάσεις των ασθενών με καρκίνο του μαστού σε δύο ομάδες από δύο χώρες, η μία με 215 ασθενείς με καρκίνο του μαστού από την Αυστραλία και η άλλη με 139 ασθενείς με καρκίνο του μαστού από τη Φινλανδία.. Διαπίστωσαν ότι το 30% των Φινλανδών ασθενών και το 38% των Αυστραλών ασθενών άλλαξαν τη διατροφή τους μετά τη διάγνωση [159]. Άλλες ομάδες βρήκαν επίσης παρόμοια ποσοστά αλλαγής. Οι Maunsell et al. ανέφεραν ότι μεταξύ των 250 ασθενών με καρκίνο του μαστού από τους οποίους πήραν συνέντευξη, το 41% έκανε διατροφικές αλλαγές στους 12 μήνες μετά τη διάγνωση [160].

Αυτά τα δεδομένα ήταν ελαφρώς υψηλότερα στους Patterson et al., όπου το 59,5% των 126 ασθενών με καρκίνο του μαστού ανέφεραν, κατά τη διάρκεια τηλεφωνικής συνέντευξης, ότι πραγματοποίησαν αλλαγές στη διατροφή τους [161] και στους Shaaharudin et al. όπου το 57,8% των 116 ασθενών με καρκίνο του μαστού άλλαξαν τις διατροφικές συνήθειες τους αφού έμαθαν για τον καρκίνο τους [162]. Μόνο μία μελέτη, που διεξήχθη στις ΗΠΑ, διαπίστωσε ένα πολύ υψηλό ποσοστό ασθενών με καρκίνο του μαστού που δήλωσαν ότι άλλαξαν τη διατροφή τους μετά τη διάγνωση [163]. Αντιπροσώπευαν πάνω από το 80% του πληθυσμού της μελέτης. Στη συγκεκριμένη μελέτη, συμμετείχαν 3084 γυναίκες (ηλικιών από 27 έως και 70 ετών) που έλαβαν θεραπεία για καρκίνο του μαστού τα τελευταία τέσσερα χρόνια και τους δόθηκε προς συμπλήρωση ερωτηματολόγιο από τη μελέτη WHEL (Women's Healthy Eating and Living study). Οι γυναίκες έπρεπε να αναφέρουν τις αλλαγές που επήλθαν στη διατροφή τους πριν και μετά τη διάγνωση αλλά και να σημειώσουν την συχνότητα κατανάλωσης συγκεκριμένων τροφών. Τα αποτελέσματα έδειξαν αύξηση στην πρόσληψη φρούτων, λαχανικών και διαιτητικών ινών αλλά και μείωση στην κατανάλωση τροφίμων με υψηλά λιπαρά (fast food) μετά τη διάγνωση. Λιγότερες αλλαγές σε διατροφικές συνήθειες παρατηρήθηκε στις γυναίκες άνω των 60. Η μελέτη κατέγραψε την ανάγκη των γυναικών μετά τη θεραπεία για

καρκίνο μαστού, για εκπαίδευση και καθοδήγηση σε θέματα διατροφής από γιατρούς και διατροφολόγους. Η παραπάνω μελέτη είχε και τον μεγαλύτερο αριθμό συμμετεχόντων, συγκριτικά με τις προηγούμενες που αναφέρθηκαν αλλά και τον μεγαλύτερο χρόνο παρακολούθησης μετά τη διάγνωση.

Τέλος, μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι δεν υπάρχει αρκετή θετική αντιμετώπιση και διάθεση για προσκόλληση σε έναν πιο υγιεινό τρόπο ζωής μεταξύ των επιζώντων από καρκίνο παρά τον κίνδυνο υποτροπής και μετάστασης του καρκίνου, αλλά και τον κίνδυνο διάγνωσης μιας άλλης χρόνιας ασθένειας (καρδιοπάθεια, σακχαρώδης διαβήτης). Διαπιστώθηκε όμως, ότι οι επιζώντες από καρκίνο που διαγνώστηκαν σε νεαρή ηλικία μπορεί να επωφεληθούν από παρεμβάσεις που σαν στόχο θα έχουν την αντιμετώπιση του υπερβολικού βάρους, της μη βέλτιστης διατροφής και την αύξηση της σωματικής δραστηριότητας[164].

### **3.4 ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΑ ΠΡΟΤΥΠΑ**

Η ανάλυση των διατροφικών προτύπων είναι μια προσέγγιση που ολοένα και κερδίζει έδαφος στις μελέτες σχετικά με τον ρόλο της διατροφής για την έκβαση του καρκίνου του μαστού και διερευνά το συνολικό αποτέλεσμα της στην πορεία κι εξέλιξη της νόσου. Σε μια ανάλυση με συμμετέχοντες ασθενείς με καρκίνο του μαστού από τη Μελέτη Υγείας των Νοσηλευτών (NHS), τόσο η προσκόλληση σε ένα συνετό όσο και στο δυτικό πρότυπο διατροφής φάνηκαν να μην έχουν σχέση με τη θνησιμότητα όλων των αιτιών ή πιο συγκεκριμένα με την θνησιμότητα που προκαλείται από τον καρκίνο του μαστού[165]. Σε μια μεταγενέστερη μελέτη σε 2.729 γυναίκες με διηθητικό καρκίνο του μαστού σταδίου 1-3, και πάλι από το NHS, δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ τεσσάρων διαφορετικών βαθμολογιών μέτρησης ποιότητας διατροφής (Alternate Healthy Eating Index –AHEI , Diet Quality Index Revised – DQIR , Recommended Food Score – RFS, alternate MedDiet Score) και θανάτου που σχετίζεται με καρκίνο του μαστού [166].

Σε μια άλλη μελέτη κοόρτης από το Kaiser Permanente Northern California Cancer Registry, με συμμετοχή 1.901 γυναικών με πρώιμο καρκίνο του μαστού, δεν βρέθηκε καμία συσχέτιση της διατροφής που ακολούθησαν οι ασθενείς, είτε αυτή ήταν βασισμένη σε συνετό πρότυπο (δηλαδή υψηλή κατανάλωση φρούτων, λαχανικών, προϊόντων ολικής και πουλερικών) είτε στο «Δυτικό» πρότυπο (υψηλή κατανάλωση κόκκινου κι επεξεργασμένου κρέατος, επεξεργασμένων υδατανθράκων) με τον κίνδυνο επανεμφάνισης καρκίνου του μαστού ή το θάνατο από καρκίνο του μαστού. Ωστόσο,

οι γυναίκες με πρώιμο καρκίνο πιθανώς να διασφαλίσουν καλύτερη πρόγνωση κι εξέλιξη της νόσου αν υιοθετήσουν πιο υγιεινές συνήθειες διατροφής [167]. Σε μια πιο πρόσφατη ανάλυση με συμμετέχουσες γυναίκες που διαγνώστηκαν με καρκίνο του μαστού από το NHS, οι υψηλές βαθμολογίες ποιότητας διατροφής, που μετρήθηκαν με βάση τη βαθμολογία στην Διατροφική Προσεγγίση για Διακοπή της Υπέρτασης (DASH) και τον Εναλλακτικό Δείκτη Υγιεινής Διατροφής (AHEI-2010), δεν συσχετίστηκαν με την επανεμφάνιση και τη θνησιμότητα από καρκίνο του μαστού [168]. Σε μια μελέτη προοπτικής που παρακολούθησε 2.522 γυναικών από τη Γερμανία με μετεμμηνοπαυσιακό καρκίνο του μαστού, το ‘υγιές’ διατροφικό πρότυπο (υψηλή πρόσληψη φρούτων, λαχανικών, φυτικών ελαίων) εμφάνισε αντιστρόφως ανάλογη συσχέτιση με τη συνολική θνησιμότητα (HR 0,74, 95% CI 0,47-1,15, p-trend= 0,02) και την υποτροπή του καρκίνου του μαστού (HR 0,71, 95% CI 0,48-1,06, p-trend= 0,02) αλλά μόνο για ασθενείς που βρίσκονταν σε στάδιο I – IIIa . Στις συμμετέχουσες που ακολουθούσαν ένα πιο ‘ανθυγιεινό’ τρόπο διατροφής ( αυξημένη πρόσληψη επεξεργασμένου κρέατος και τηγανιτών) δεν παρατηρήθηκε κάποια σχέση με τη θνησιμότητα προκαλούμενη από καρκίνο μαστού και την πιθανότητα υποτροπής [168].

Σε ασθενείς επιζήσασες από καρκίνο του μαστού (41 μελέτες κοόρτης), μια ακόμα συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση έδειξε μείωση της συνολικής θνησιμότητας όταν ακολουθείται υψηλής ποιότητας διατροφή (υψηλή πρόσληψη φρούτων, λαχανικών, δημητριακών ολικής αλέσεως, οσπρίων και ξηρών καρπών καθώς και χαμηλή κατανάλωση κόκκινου και επεξεργασμένου κρέατος) (RR 0,74, 95% CI 0,60–0,90, 3 μελέτες) και τηρείται ένα συνετό / υγιές διαιτητικό πρότυπο (υψηλή πρόσληψη φρούτων, λαχανικών, δημητριακών ολικής αλέσεως, πουλερικών και γαλακτοκομικών προϊόντων με χαμηλά λιπαρά) (RR 0,76, 95% CI 0,60–0,95, 3 μελέτες). Η υιοθέτηση και η προσήλωση σε ένα δυτικό / ανθυγιεινό διατροφικό πρότυπο (υψηλή πρόσληψη κόκκινου και επεξεργασμένου κρέατος, επεξεργασμένων σακχάρων, απλών υδατανθράκων και γαλακτοκομικών προϊόντων υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά) συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο συνολικής θνησιμότητας (RR 1,44, 95% CI 1,17– 1,77, 3 μελέτες). Δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα για υποτροπή και ειδική θνησιμότητα από καρκίνο του μαστού [169].

Παρόλο που οι μελέτες που παρουσιάστηκαν καθώς και η μετα-ανάλυση δεν βρήκαν συνεπή αποτελέσματα και σημαντικές επιδράσεις των διατροφικών προτύπων και των υψηλών βαθμολογιών ποιότητας διατροφής σε σχέση με την υποτροπή και τη θνησιμότητα από καρκίνο του μαστού, αξίζει να σημειωθεί ότι οι υγιεινές διατροφικές επιλογές και συνήθειες μπορεί να είναι σημαντικές , καθώς οι γυναίκες με διαγνωσμένο καρκίνο του μαστού διατρέχουν επίσης αυξημένο κίνδυνο θανάτου και από άλλες αιτίες που δεν σχετίζονται με τον καρκίνο του μαστού, αλλά που επηρεάζονται άμεσα από τη διατροφή και την ποιότητά της. Επιπλέον, λόγω των περιορισμένου μεγέθους δειγμάτων και των περιορισμένων περιόδων παρακολούθησης των τρεχουσών μελετών, απαιτούνται πρόσθετες μελέτες

κοόρτης και παρέμβασης για τη διερεύνηση της επίδρασης των διατροφικών προτύπων στην υποτροπή και τη θνησιμότητα του καρκίνου του μαστού.

### 3.5 ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

Τα τελευταία χρόνια διάφορες μελέτες παρατήρησης έχουν διεξαχθεί ώστε να διερευνηθεί η πιθανή θετική επίδραση της Μεσογειακής διατροφής απέναντι στον καρκίνο του μαστού. Σε πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση που περιελάμβανε 56 μελέτες παρατήρησης και εξέτασε την επίδραση της Μεσογειακής Διατροφής (MedD) στον κίνδυνο συνολικής θνησιμότητας από καρκίνο, στον κίνδυνο θνησιμότητας από διάφορους τύπους καρκίνου και στη θνησιμότητα και στον κίνδυνο υποτροπής σε επιζώντες καρκίνου [170]. Η υψηλότερη βαθμολογία όσον αφορά την προσήλωση στο μεσογειακό πρότυπο έδειξε σημαντική αρνητική συσχέτιση με τη συνολική θνησιμότητα από καρκίνο (RR 0,86, 95% CI 0,81-0,91, 15 μελέτες) αλλά και τη θνησιμότητα σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού (RR 0,92, 95% CI 0,87– 0,96, 16 μελέτες). Μεταξύ των επιζώντων από καρκίνο, η συσχέτιση ανάμεσα στην προσκόλληση σε υψηλής βαθμολογίας MedD και του κινδύνου θανάτου από καρκίνο αλλά και της υποτροπής δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Όσον αφορά τον καρκίνο του μαστού, μόνο μία μελέτη κοόρτης διερεύνησε την επίδραση της Μεσογειακής Διατροφής στη θνησιμότητα που σχετίζεται με τον καρκίνο του μαστού και δεν διαπίστωσε καμία σχέση. Ωστόσο, ενδιαφέρον παρουσιάζει ότι η τήρηση ενός υψηλού σκορ MedD βρέθηκε να σχετίζεται με χαμηλότερο ποσοστό εμφάνισης καρκίνου του μαστού (RR 0,94, 95% CI 0,90-0,99, 7 μελέτες).

Επιπλέον, η δοκιμή PREDIMED εξέτασε σε μια δευτερεύουσα ανάλυση την επίδραση δύο τύπων MedD στην επίπτωση καρκίνου του μαστού σε 4.152 γυναίκες (χωρίς ιστορικό καρκίνου του μαστού). Οι συμμετέχουσες διαχωρίστηκαν τυχαία σε τρεις ομάδες, η μία ομάδα ακολούθησε MedD με συμπληρωματική κατανάλωση έξτρα παρθένου ελαιολάδου, η δεύτερη ομάδα ακολούθησε MedD με συμπληρωματική κατανάλωση ξηρών καρπών και η τρίτη ήταν η ομάδα ελέγχου (με μοναδική σύσταση τη μείωση πρόσληψης διαιτητικού λίπους). Η πρώτη ομάδα MedD (έξτρα παρθένο ελαιόλαδο) παρουσίασε σημαντική μείωση της συχνότητας εμφάνισης καρκίνου του μαστού (HR 0,32, 95% CI 0,13-0,79), ενώ για την δεύτερη ομάδα MedD (ξηροί καρποί) δεν φάνηκε σημαντική επίδραση (HR 0,59, 95% CI 0,26-1,35). Τα περισσότερα επιβεβαιωμένα περιστατικά καρκίνου μαστού στα 4,8 χρόνια παρακολούθησης, παρατηρήθηκαν στην ομάδα ελέγχου ενώ τα λιγότερα στην



ομάδα παρέμβασης με το ελαιόλαδο [171]. Συνολικά βέβαια, αν και οι περισσότερες ενδείξεις δείχνουν προστατευτική δράση του Μεσογειακού τρόπου διατροφής στην εξέλιξη και την επίπτωση του καρκίνου του μαστού, υπάρχουν και λίγες μελέτες παρατήρησης που δεν δείχνουν καμία πιθανή συσχέτιση ανάμεσα σε Μεσογειακή Διατροφή και στην συσχετιζόμενη με τον καρκίνο του μαστού επιβίωση. Η τρέχουσα μελέτη DIANA – 5 ( Diet and Androgens) αποτελεί μια τυχαιοποιημένη μελέτη ελέγχου που θα διαλευκάνει και θα δώσει περισσότερα στοιχεία για το αν ο Μεσογειακός τρόπος ζωής και διατροφής που εδραιωμένα έχει συσχετισθεί με την μακροζωία, μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο μιας πιθανής υποτροπής σε ασθενείς με διάγνωση καρκίνου του μαστού [172].

### **3.6 ΧΟΡΤΟΦΑΓΙΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ**

Μια διατροφή πλούσια σε λαχανικά και φρούτα οδηγεί στην αύξηση των επιπέδων καροτενοειδών (προβιταμίνες A/ αντιοξειδωτική δράση) στο πλάσμα, συνθήκη που συμβάλλει πιθανώς τόσο στη μείωση του κινδύνου υποτροπής όσο και στη μείωση κινδύνου εμφάνισης νέων πρωτογενών συμβάντων καρκίνου μαστού [173]. Μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των μελετών παρατήρησης που έχουν διεξαχθεί για χορτοφαγικές και αυστηρώς χορτοφαγικές (vegan) δίαιτες έδειξαν μέτρια μείωση του κινδύνου εμφάνισης του όλων των τύπων καρκίνου (RR 0,92, 95% CI 0,87-0,98), αλλά καμία σημαντική σχέση με την συνολική θνησιμότητα και την θνησιμότητα προκαλούμενη από καρκίνο. Γενικά, τα δεδομένα σχετικά με την χορτοφαγική διατροφή και την αυστηρά χορτοφαγική διατροφή και τον καρκίνο του μαστού είναι αρκετά λίγα. Στις περισσότερες μελέτες που έχουν διεξαχθεί δεν βρέθηκε σημαντική επίδραση της δια βίου χορτοφαγικής διατροφής στον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού[174].

### **3.7 ΔΙΑΙΤΑ ΧΑΜΗΛΩΝ ΛΙΠΑΡΩΝ**

Μια διατροφή με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά οδηγεί στην αύξηση του λιπώδη ιστού στο σώμα, συνθήκη που θα οδηγήσει σε αυξημένα επίπεδα IGF-1 (insulin like growth factor), δεικτών φλεγμονής και στεροειδών ορμονών (ορμόνες φύλου). Η υπερέκφραση των προαναφερθέντων

παραγόντων προάγει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την ανάπτυξη όγκων, και ειδικά σε ασθενείς με καρκίνο μαστού έχει συσχετιστεί με κακή πρόγνωση όσον αφορά την επιβίωση. Η αύξηση του λιπώδη ιστού σε ασθενείς με καρκίνο μαστού και συγκεκριμένα η αύξηση του σπλαχνικού λίπους αυξάνει τις προφλεγμονώδεις κυτοκίνες στην κυκλοφορία του αίματος, που βοηθούν στην κυτταρική ανάπτυξη των όγκων και στη μετάσταση αυτού. Πέρα από την αύξηση του σπλαχνικού λίπους που προκαλεί μια δίαιτα με πολλά λιπαρά, έχει βρεθεί ότι το λίπος που προσλαμβάνεται από την τροφή συμβάλλει στην καρκινογένεση μέσω της σύνθεσης εικοσανοειδών.

Στη μελέτη WHI DM (Women's Health Initiative Dietary Modification trial) στην οποία συμμετείχαν 48.835 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, από τις οποίες ζητήθηκε να τροποποιήσουν τη διατροφή τους υιοθετώντας μια διατροφή με χαμηλά λιπαρά. Κατά τη διάρκεια των 8,5 χρόνων της συγκεκριμένης παρέμβασης, παρατηρήθηκαν 8% λιγότερα περιστατικά καρκίνου μαστού καθώς και θάνατοι από καρκίνο του μαστού. Επιπρόσθετα, στα 19,6 χρόνια συνεχούς παρακολούθησης των γυναικών αυτών από τα 3.374 περιστατικά καρκίνου μαστού που προέκυψαν υπήρξε σημαντική μείωση τόσο στη συνολική θνησιμότητα (1.011 θάνατοι, HR 0,85 95% CI 0,74-0,96) όσο και στη θνησιμότητα προκαλούμενη από καρκίνο του μαστού (383 θάνατοι, HR 0,79 95% CI 0,64-0,97). Συνεπώς η μελέτη έδειξε ότι η προσαρμογή σε ένα διατροφικό πρότυπο χαμηλών λιπαρών (με αυξημένη όμως πρόσληψη φρούτων, λαχανικών και δημητριακών) επέφερε σημαντική μείωση στον κίνδυνο θανάτου από καρκίνο του μαστού σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση.[175] Αντίθετα όμως ήταν τα αποτελέσματα σε μια μεταγενέστερη κλινική μελέτη, όπου 4.690 γυναίκες με αυξημένη πυκνότητα μαστού χωρίστηκαν τυχαία σε δύο ομάδες, μία ελέγχου και μία με μειωμένη πρόσληψη λίπους από τη διατροφή. Στη δεύτερη ομάδα παρατηρήθηκε μεγαλύτερος κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού[176]. Τα αποτελέσματα από τις κλινικές μελέτες αναφορικά με τις δίαιτες χαμηλών λιπαρών και τον καρκίνο του μαστού είναι ασαφή ενώ δεν υπάρχει κάποια ιδιαίτερη αναφορά στις δίαιτες χαμηλών λιπαρών και τη σχέση τους με μια πιθανή υποτροπή.

### 3.8 ΔΙΑΙΤΑ ΧΑΜΗΛΩΝ ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΩΝ

Μια προοπτική μελέτη από την Ιαπωνία ανέλυσε την θνησιμότητα προσαρμοσμένη στην ηλικία από καρκίνο του μαστού ως συνάρτηση των δεδομένων πρόσληψης θρεπτικών συστατικών από τις εκθέσεις της National Nutrition Survey. Βρέθηκε μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης υδατανθράκων και της θνησιμότητας από καρκίνο του μαστού, πιθανώς λόγω χαμηλότερης πρόσληψης φυτικών ινών [177]. Η μελέτη HEAL (Health, Eating, Activity and Lifestyle Study) εξέτασε τη συμβολή διάφορων διατροφικών παραγόντων σε σχέση με την πρόγνωση του καρκίνου του μαστού. Συμμετείχαν 688 γυναίκες που είχαν καρκίνο μαστού σταδίου 0 έως IIIa (προ- και μεταεμμηνοπαυσιακές). Δεν παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης υδατανθράκων, του γλυκαιμικού φορτίου του γλυκαιμικού δείκτη και της θνησιμότητας από καρκίνο του μαστού [178]. Στον αντίποδα όμως, πιο πρόσφατα δεδομένα [179,180] και μελέτες δείχνουν ότι η προσκόλληση των ασθενών με καρκίνο μαστού σε δίαιτα μείωσης διαβητικού ρίσκου (DRRD – Diabetes Risk Reduction Diet), δηλαδή κατανάλωση τροφίμων με χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη GI, βελτιώνει την συνολική επιβίωση των ασθενών και μειώνει τη θνησιμότητα. Συγκεκριμένα, φάνηκε ότι η καθοδήγηση των ασθενών με καρκίνο μαστού για την υιοθέτηση διατροφικών συνηθειών που συμβάλλουν στη πρόληψη σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 είναι ιδιαίτερα σημαντική.

Τέλος αναφορικά με τις κετογονικές δίαιτες (αυστηρός αποκλεισμός υδατανθράκων από τη διατροφή – 80% λιπαρά, 15% πρωτεΐνη και 5% υδατάνθρακες), στην πιο πρόσφατη τυχαίοποιημένη μελέτη ελέγχου [181] συμμετείχαν 60 ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού που χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, μία ελέγχου που ακολούθησε τυπική διατροφή και μία παρέμβασης που ακολούθησε κετογονική για 3 μήνες. Στην ομάδα παρέμβασης παρατηρήθηκε υψηλότερη ολική επιβίωση συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου στις neoadjuvant ασθενείς (χημειοθεραπεία προηγείται της χειρουργικής αφαίρεσης του όγκου). Η χημειοθεραπεία σε συνδυασμό με την κετογονική διατροφή μπορεί να βελτιώσει το βιοχημικό προφίλ και τη συνολική επιβίωση των ασθενών με καρκίνο μαστού.

## 4 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

---

Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, συλλέχθηκαν δεδομένα σχετικά με τη σημασία της διατροφής στην πρόληψη μιας πιθανής υποτροπής σε ασθενείς με καρκίνο μαστού. Τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη σχέση μεταξύ της διατροφής ή συγκεκριμένων διαιτητικών συστατικών και της πρόγνωσης του καρκίνου του μαστού είναι περιορισμένα και συχνά ασυνεπή. Ωστόσο, τα τρέχοντα δεδομένα δείχνουν ότι μια υγιεινή διατροφή που χαρακτηρίζεται από αυξημένη κατανάλωση φρούτων, λαχανικών, δημητριακών ολικής αλέσεως και πουλερικών καθώς και διατροφικών προϊόντων με χαμηλά λιπαρά μπορεί να έχει θετική επίδραση στη συνολική επιβίωση του καρκίνου του μαστού. Παράλληλα, η δυτικού τύπου διατροφή που χαρακτηρίζεται από υψηλή κατανάλωση κόκκινου/επεξεργασμένου κρέατος, επεξεργασμένων δημητριακών, απλών σακχάρων και γαλακτοκομικών προϊόντων υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά μπορεί να οδηγήσει στο αντίθετο [182].

Όσον αφορά την επιβίωση από καρκίνο του μαστού, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για το όφελος από ειδικά διατροφικά πρότυπα όπως οι δίαιτες με χαμηλή περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες και χορτοφαγικές παρά το γεγονός ότι προωθούνται ολοένα και περισσότερο στην κλινική φροντίδα. Η μελέτη για την κετογονική διατροφή αν κι έδειξε θετική συσχέτιση της συγκεκριμένης διατροφής με την επιβίωση, διεξήχθη σε μικρό δείγμα συμμετεχόντων. Χρειάζεται διεξαγωγή περισσότερων μελετών για να αποσαφηνιστεί η επίδραση της στη μείωση της θνησιμότητας και της υποτροπής του καρκίνου του μαστού.

Προστατευτική δράση της Μεσογειακής Διατροφής βρέθηκε για τη συνολική θνησιμότητα σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού αλλά όχι για την υποτροπή ή συγκεκριμένα για τη θνησιμότητα προκαλούμενη από αυτόν τον τύπο καρκίνου. Η θετική επίδραση της πρόσληψης βιταμίνης D στην επιβίωση από τον καρκίνο του μαστού δεν αποδεικνύεται επισήμως από τα διαθέσιμα δεδομένα, και απαιτούνται περισσότερες μελέτες για την αποσαφήνιση της επίδρασης αυτής.

Όσον αφορά τη σόγια και τις ισοφλαβόνες, τα στοιχεία είναι ανεπαρκή για την σύστασή τους και την ένταξη του σαν παρέμβαση διατροφής σε γυναίκες με καρκίνο μαστού. Ωστόσο, η περιστασιακή κατανάλωση φαίνεται να είναι αποδεκτή.

Για την κατανάλωση αλκοόλ φαίνεται όμως ότι η συσχέτιση ανάμεσα στην κατανάλωση του και την εμφάνιση καρκίνου του μαστού είναι δόσοεξαρτώμενη. Οι γυναίκες ασθενείς μετά τον καρκίνο του μαστού οφείλουν να συμμορφώνονται με τις οδηγίες διεθνών οργανισμών συμφωνά με τις οποίες συστήνεται περιορισμός της κατανάλωσης αλκοόλ σε ποσότητα που αντιστοιχεί σε όχι μεγαλύτερη από τρία ποτήρια κρασί την εβδομάδα.

Από τους παράγοντες που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής και τη σωματική δραστηριότητα, η παχυσαρκία και το υπερβολικό βάρος αποτελούν εδραιωμένους παράγοντες κίνδυνου στην πρόγνωση του καρκίνου του μαστού. Κατά μέσο όρο, η παχυσαρκία αυξάνει τον κίνδυνο θνησιμότητας (συνολική θνησιμότητα και ειδική θνησιμότητα από καρκίνο του μαστού) κατά περίπου 30%. Με δεδομένη την παραδοχή ότι οι γυναίκες συχνά αυξάνουν το βάρος τους μετά τη διάγνωση του καρκίνου του μαστού, κρίνεται επιτακτική η ανάγκη οι γιατροί να συμβουλεύουν τις ασθενείς για τη σημασία της διατήρησης ιδεώδους σωματικού βάρους με στόχο την καλύτερη πρόγνωση της νόσου [183].

Η τρέχουσα γνώση βασίζεται κυρίως σε μελέτες παρατήρησης που έχουν διεξαχθεί. Είναι απαραίτητη η διενέργεια κλινικών δοκιμών τυχαιοποιημένης παρέμβασης στον τρόπο ζωής των ασθενών για την τεκμηρίωση ευρημάτων από τις μελέτες παρατήρησης. Μέχρι τώρα, δύο μεγάλες μελέτες παρέμβασης που έχουν διεξαχθεί σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού, οδήγησαν σε ασυνεπή αποτελέσματα και δεν παρείχαν σαφή στοιχεία για το εάν η μείωση του διατροφικού λίπους βελτιώνει την πρόγνωση και την εξέλιξη της νόσου. Επίσης, οι μελλοντικές κλινικές δοκιμές που θα πραγματοποιηθούν θα πρέπει να λάβουν υπόψη μια πληθώρα τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται άμεσα με τον τρόπο ζωής, όπως η σωματική δραστηριότητα, ο έλεγχος του σωματικού βάρους και η ποιότητα διατροφής. Οι επερχόμενες κλινικές δοκιμές δηλαδή, θα πρέπει να διερευνήσουν πολυτροπικές παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής. Τέτοια πολυτροπική παρέμβαση διερευνάται επί του παρόντος στη Γερμανία – η δοκιμή SUCCESS C αποτελεί μια πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III, και διερευνά την επίδραση εξατομικευμένης παρέμβασης στον τρόπο ζωής που έχει στόχο τη μείωση απώλεια βάρους στην επιβίωση χωρίς ασθένειες και στην καλύτερη πρόγνωση σε γυναίκες με Her2 / neu – αρνητικό καρκίνο του μαστού [184].

Παρόλο που τα δεδομένα είναι ελλιπή σχετικά με το κατά πόσο είναι σημαντική η επίδραση της διατροφής στη θνησιμότητα και την υποτροπή του καρκίνου του μαστού, οπωσδήποτε κρίνεται απαραίτητη η τήρηση και η προσκόλληση σε ένα πρότυπο υγιεινής διατροφής και για άλλους λόγους. Ακολουθώντας ένα συνετό / υγιεινό διατροφικό πρότυπο προλαμβάνεται και επιτυγχάνεται και μείωση της θνησιμότητας από καρδιαγγειακές παθήσεις [185], που αποτελούν την πιο κοινή συννοσηρότητα των επιζώντων από καρκίνο του μαστού [186]. Συνεπώς, η αλλαγή της διατροφής προς ένα πιο υγιεινό διατροφικό πρότυπο μπορεί να προσφέρει πολλαπλά οφέλη για την υγεία και να βελτιώσει το προσδόκιμο ζωής των επιζώντων γυναικών με καρκίνο μαστού. Σε κάθε περίπτωση, μέσα από την ανάλυση των δεδομένων, είναι ξεκάθαρο πως είναι αναγκαία η διατροφική παρέμβαση και η αλλαγή της διατροφικής συμπεριφοράς σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού σαν μέρος της θεραπευτικής προσέγγισης. Τέλος, σύμφωνα με τις προβλέψεις αναμένεται κατακόρυφη αύξηση του αριθμού των ασθενών με καρκίνο του μαστού τα επόμενα χρόνια. Κρίνεται επιτακτική η λήψη

προληπτικών μέτρων που μέσα σε αυτά συμπεριλαμβάνονται οι αλλαγές διατροφικών συνηθειών και η υιοθέτηση υγιεινών διατροφικών προτύπων, που στόχο θα έχουν την πρωτογενή πρόληψη της συγκεκριμένης ασθένειας.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

---

1. R..J. Beeken, K. Williams, J. Wardle, H. Croker. " [“What about diet?” A qualitative study of cancer survivors' views on diet and cancer and their sources of information](#) " Eur J Cancer Care (Engl) 2016 Sep; 25(5): 774–783.
2. [Lei YY](#), [Ho SC](#), [Cheng A](#), [Kwok C](#), [Cheung KL](#), [He YQ](#), [Lee CI](#), [Lee R](#), [Yeo W](#). "Dietary changes in the first 3 years after breast cancer diagnosis: a prospective Chinese breast cancer cohort study." [Cancer Manag Res](#). 2018 Oct 1;10:4073-4084
3. Dafni U, Tsourti Z, Alatsathianos I. Breast Cancer Statistics in the European Union: Incidence and Survival across European Countries. Breast Care (Basel). 2019 Dec;14(6):344-353. doi:10.1159/000503219. Epub 2019 Oct 8. PMID: 31933579; PMCID: PMC6940474
4. [Chen X](#), [Lu W](#), [Zheng W](#), [Gu K](#), [Chen Z](#), [Zheng Y](#), [Shu XO](#). " Obesity and weight change in relation to breast cancer survival " [Breast Cancer Res Treat](#). 2010 Aug;122(3):823-33
5. [Rock CL](#), [Byers TE](#), [Colditz GA](#), [Demark-Wahnefried W](#), [Ganz PA](#), [Wolin KY](#), [Elias A](#), [Krontiras H](#), [Liu J](#), [Naughton M](#), [Pakiz B](#), [Parker BA](#), [Sedjo RL](#), [Wyatt H](#), [Rock C](#), [Pakiz B](#), [Parker B](#), [Zoumas C](#), [Flatt S](#), [Barkai HS](#), [Heath D](#), [Jacinto L](#), [Pruitt M](#), [Ganz P](#), [Byers T](#), [Sedjo R](#), [Hill J](#), [Hernandez J](#), [Gorman K](#), [Faust C](#), [Van Pelt A](#), [Wolin K](#), [Fagin C](#), [Tappenden J](#), [Izadi S](#), [Azrad M](#), [Blair C](#), [Powell L](#), [Lee Goree L](#), [Kubas K](#). "Reducing breast cancer recurrence with weight loss, a vanguard trial: The Exercise and Nutrition to Enhance Recovery and Good Health for You (ENERGY) Trial" Contemporary Clinical Trials, 34 (2) , pp. 282-295.(2013)
6. Hoy MK, Winters BL, Chlebowski RT, Papoutsakis C, Shapiro A, Lubin MP, Thomson CA, Grosvenor MB, Copeland T, Falk E, Day K, Blackburn GL. "Implementing a low-fat eating plan in the Women's Intervention Nutrition Study." J Am Diet Assoc. 2009 Apr;109(4):688-96
7. Pierce JP. "Diet and breast cancer prognosis: making sense of the Women's Healthy Eating and Living and Women's Intervention Nutrition Study trials." Curr Opin Obstet Gynecol. 2009 Feb; 21(1): 86–91.
8. [Parry BM](#), [Milne JM](#), [Yadegarfar G](#), [Rainsbury RM](#). "Dramatic dietary fat reduction is feasible for breast cancer patients: Results of the randomised study, WINS (UK) - stage 1." [European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology](#) 37(10):848-55 · August 2011
9. Kwan ML, Weltzien E, Kushi LH, Castillo A, Slattery ML, Caan BJ. Dietary patterns and breast cancer recurrence and survival among women with early-stage breast cancer. J Clin Oncol. 2009;27(6):919–926.
10. Jochems SHJ, Van Osch FHM, Bryan RT, Wesselius A, van Schooten FJ, Cheng KK, Zeegers MP. "Impact of dietary patterns and the main food groups on mortality and recurrence in cancer survivors: a systematic review of current epidemiological literature." BMJ Open. 2018 Feb 19;8(2):e014530.
11. [Simapivapan P](#), [Boltong A](#), [Hodge A](#). "To what extent is alcohol consumption associated with breast cancer recurrence and second primary breast cancer?: A systematic review." [Cancer Treat Rev](#). 2016 Nov;50:155-167
12. [Weigl J](#), [Hauner H](#), [Hauner D](#). "Can Nutrition Lower the Risk of Recurrence in Breast Cancer?" Breast Care (Basel). 2018 Apr;13(2):86-91
13. [George SM](#), [Irwin ML](#), [Smith AW](#), [Neuhouser ML](#), [Reedy J](#), [McTiernan A](#), [Alfano CM](#), [Bernstein L](#), [Ulrich CM](#), [Baumgartner KB](#), [Moore SC](#), [Albanes D](#), [Mayne ST](#), [Gail MH](#), [Ballard-Barbash R](#). " Postdiagnosis diet quality, the combination of diet quality and recreational physical activity, and prognosis after early-stage breast cancer" [Cancer Causes Control](#). 2011 Apr;22(4):589-98

14. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, submitted.
15. Bray F, Møller B. Predicting the future burden of cancer. *Nat Rev cancer*. 2006;6(1):63-74.
16. Ferlay J, Laversanne M, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2020). *Global Cancer Observatory: Cancer Tomorrow*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.
17. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2018). *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>, accessed [24 April 2020]
18. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of breast tumours. *Nature*. 2000;406(96797):747–752.
19. Curtis, C., Shah, S., Chin, SF. et al. The genomic and transcriptomic architecture of 2,000 breast tumours reveals novel subgroups. *Nature* 486, 346–352 (2012). <https://doi.org/10.1038/nature10983>
20. Morgan JG. Position Paper of the American council on science and health on the risk factors of breast cancer. *The Breast Journal*. 2013;4(3):177– 197.
21. Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A. and Jemal, A. (2018), *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68: 394-424.
22. American Cancer Society. *Global Cancer Facts & Figures 4th Edition*. Atlanta: American Cancer Society; 2018.
23. Angahar LT. An overview of breast cancer epidemiology, risk factors, pathophysiology, and cancer risks reduction. *MOJ Biol Med*. 2017;1(4):92–96.
24. Greenlee RT, Hill-Harman MD, Murray TT. Cancer statistics. *Cancer J Clin*. 2001;15(6):402–406.
25. *Cancer statistics worldwide*. London cancer research report (No.104) UK: Springer; 2005. p. 45–46.
26. Althuis MD, Dozier JM, Anderson WF, et al. Global trends in breast cancer and mortality. *Int J Epidemiol*. 2005;34(2):405–412.
27. Garcia M. *Global Cancer Facts & Figures*. 3rd ed. American Cancer Society, Georgia: 2009. 67 p.
28. *Cancer factsheet*. Geneva: WHO; 2011.
29. Miller KD, Siegel RL, Lin CC, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019:1-23.
30. Mariotto AB, Etzioni R, Hurlbert M, Penberthy L, Mayer M. Estimation of the Number of Women Living with Metastatic Breast Cancer in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017;26(6):809-815.
31. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, et al. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(4):290-303.
32. Erbas B, Provenzano E, Armes J, Gertig D. The natural history of ductal carcinoma in situ of the breast: a review. *Breast Cancer Res Treat*. 2006;97(2):135-144.
33. Sanders ME, Schuyler PA, Simpson JF, Page DL, Dupont WD. Continued observation of the natural history of low-grade ductal carcinoma in situ reaffirms proclivity for local recurrence even after more than 30 years of follow-up. *Mod Pathol*. 2015;28(5):662-669.
34. Collins LC, Tamimi RM, Baer HJ, Connolly JL, Colditz GA, Schnitt SJ. Outcome of patients with ductal carcinoma in situ untreated after diagnostic biopsy: results from the Nurses' Health Study. *Cancer*. 2005;103(9):1778-1784.
35. Punglia RS, Bifulck K, Golshan M, et al. Epidemiology, Biology, Treatment, and Prevention of Ductal Carcinoma In Situ (DCIS). *JNCI Cancer Spectr*. 2018;2(4):pky063.



36. Visser LL, Groen EJ, van Leeuwen FE, Lips EH, Schmidt MK, Wesseling J. Predictors of an Invasive Breast Cancer Recurrence after DCIS: A Systematic Review and Meta-analyses. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2019;28(5):835-845.
37. SEER\*Stat Databases: NAACCR Incidence Data - CiNA Analytic File, 1995-2016, for NHIAv2 Origin and for Expanded Races, Custom File With County, ACS Facts and Figures projection Project (which includes data from CDC's National Program of Cancer Registries (NPCR), CCCR's Provincial and Territorial Registries, and the NCI's Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Registries), certified by the North American Association of Central Cancer Registries (NAACCR) as meeting high-quality incidence data standards for the specified time periods, submitted December 2018.
38. Dieci MV, Orvieto E, Dominici M, Conte P, Guarneri V. Rare breast cancer subtypes: histological, molecular, and clinical peculiarities. *Oncologist.* 2014;19(8):805-813.
39. Cheang MC, Martin M, Nielsen TO, et al. Defining breast cancer intrinsic subtypes by quantitative receptor expression. *Oncologist.* 2015;20(5):474-482.
40. Howlader N, Cronin KA, Kurian AW, Andridge R. Differences in Breast Cancer Survival by Molecular Subtypes in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2018;28:28
41. Parise CA, Caggiano V. Risk of mortality of node-negative, ER/PR/ HER2 breast cancer subtypes in T1, T2, and T3 tumors. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;165(3):743-750.
42. Plevritis SK, Munoz D, Kurian AW, et al. Association of Screening and Treatment With Breast Cancer Mortality by Molecular Subtype in US Women, 2000-2012. *JAMA.* 2018;319(2):154-164.
43. Costa RLB, Gradishar WJ. Triple-Negative Breast Cancer: Current Practice and Future Directions. *J Oncol Pract.* 2017;13(5):301-303.
44. Wolff AC, Tung NM, Carey LA. Implications of Neoadjuvant Therapy in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2019;3.
45. Robbins SL, Cotran RS, Kumar V. Pocket companion: pathologic basis of disease. 2nd ed. Philadelphia, USA; 2001.
46. Byrne C, Brinton LA, Haile RW, et al. Heterogeneity of the effect of family history on breast cancer risk. *Epidemiology.* 1991;2(4):276-284.
47. Malone KE, Daling JR, Thompson JD, et al. BRCA 1 mutation and breast cancer in the general population. Analysis in women before age 35 years and in women before age 45 years with first-degree family history. *JAMA.* 1998;279(12):922-929.
48. Haber D. Prophylactic Oophorectomy to reduce the risk of Ovarian and the risk of ovarian and breast cancer in carriers of BRC mutations. *N Engl J Med.* 2002;346(40):1660-1661.
49. Greene MH. Genetics of breast cancer. *Mayo Clin Proc.* 2002;7(2):54- 65
50. Anand P, Kunnumakkara AB, Sundaram C, Harikumar KB, Tharakan ST, Lai OS, Sung B, Aggarwal BB. Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. *Pharm Res.* 2008 Sep;25(9):2097-116.
51. International agency for research on cancer. IARC handbooks of cancer prevention. Weight control and physical activity. Vol 6, France: IARC Press; 2002
52. International agency for research on cancer. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Ionizing radiation, Part 1. Vol 75, France: International Agency for Research on Cancer Press; 2000.
53. Seitz HK, Pelucchi C, Bagnardi V, La Vecchia C. Epidemiology and pathophysiology of alcohol and breast cancer: Update 2012. *Alcohol Alcohol.* 2012 May-Jun;47(3):204-12.
54. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I, Islami F, Fedirko V, Scotti L, Jenab M, Turati F, Pasquali E, Pelucchi C, Galeone C, Bellocco R, Negri E, Corrao G, Boffetta P, La Vecchia C. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis. *Br J Cancer.* 2015 Feb 3;112(3):580-93.
55. Jiralerspong S, Goodwin PJ. Obesity and Breast Cancer Prognosis: Evidence, Challenges, and Opportunities. *J Clin Oncol.* 2016;34(35):4203-4216.
56. Rojas K, Stuckey A. Breast Cancer Epidemiology and Risk Factors. *Clin Obstet Gynecol.* 2016 Dec;59(4):651-672.

57. Shaukat U, Ismail M, Mehmood N. Epidemiology, major risk factors and genetic predisposition for breast cancer in the Pakistani population. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013;14(10):5625–5629.
58. Fuller MS, Lee CI, Elmore JG. Breast cancer screening: an evidence-based update. *Med Clin North Am.* 2015;99:451–468.
59. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353:1784–1792.
60. Pace LE, Keating NL. A systematic assessment of benefits and risks to guide breast cancer screening decisions. *JAMA.* 2014;311:1327–1335.
61. U.S. Preventive Services Task Force. Breast cancer: screening. <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Topic/recommendation-summary/breast-cancer-screening>. Published November 2009.
62. Friedewald SM, Rafferty EA, Rose SL, et al. Breast cancer screening using tomosynthesis in combination with digital mammography. *JAMA.* 2014;311:2499–2507.
63. Svahn TM, Houssami N, Sechopoulos I, Mattsson S. Review of radiation dose estimates in digital breast tomosynthesis relative to those in two-view full-field digital mammography. *Breast.* 2015;24:93–99.
64. Zuckerman SP, Conant EF, Weinstein S, Synnestvedt M, Korhonen K, McDonald ES. Impact on recall rates following implementation of synthesized 2D mammography in digital breast tomosynthesis screening. In: *Radiologic Society of North America 2015 Meeting Proceedings; November 29–December 4, 2015; Chicago, IL.*
65. Lehman CD. Clinical indications: what is the evidence? *Eur J Radiol.* 2012;81 (suppl 1):S82–S84.
66. Berg WA. Tailored supplemental screening for breast cancer: what now and what next? *AJR.* 2009;192:390–399
67. Berg WA, Blume JD, Cormack JB, et al. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. *JAMA.* 2008;299:2151–2163
68. Brem RF, Lenihan MJ, Lieberman J, Torrente J. Screening breast ultrasound: past, present, and future. *AJR.* 2015;204:234–240
69. Bennett NC, Farah CS. Next-generation sequencing in clinical oncology: next steps towards clinical validation. *Cancers (Basel).* 2014;6:2296–2312
70. de Azambuja E, Cardoso F, de Castro G Jr, Colozza M, Mano MS, Durbecq V, Sotiriou C, Larsimont D, Piccart-Gebhart MJ, Paesmans M. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. *Br J Cancer.* 2007 May 21;96(10):1504-13
71. Lehman CD, Gatsonis C, Kuhl CK, et al. MRI evaluation of the contralateral breast in women with recently diagnosed breast cancer. *N Engl J Med.* 2007;356: 1295–1303.
72. Houssami N, Turner R, Morrow M. Preoperative magnetic resonance imaging in breast cancer: meta-analysis of surgical outcomes. *Ann Surg.* 2013;257:249–255.
73. Houssami N, Turner R, Macaskill P, et al. An individual person data meta-analysis of preoperative magnetic resonance imaging and breast cancer recurrence. *J Clin Oncol.* 2014;32:392–401
74. Turnbull L, Brown S, Harvey I, Olivier C, Drew P, Napp V, Hanby A, Brown J. Comparative effectiveness of MRI in breast cancer (COMICE) trial: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2010 Feb 13;375(9714):563-71
75. Rojas K, Stuckey A. Breast Cancer Epidemiology and Risk Factors. *Clin Obstet Gynecol.* 2016 Dec;59(4):651-672.
76. Fischer JP, Wes AM, Tuggle CT, et al. Mastectomy with or without immediate implant reconstruction has similar 30-day perioperative outcomes. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2014;67:1515–1522.

77. Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med.* 1981;305:6–11.
78. Turaka A, Freedman GM, Li T, et al. Young age is not associated with increased local recurrence for DCIS treated by breast-conserving surgery and radiation. *J Surg Oncol.* 2009;100:25–31.
79. Whaley JT, Lester-Coll NH, Morrissey SM, Milby AB, Hwang WT, Prosnitz RG. Use of postexcision preirradiation mammography in patients with ductal carcinoma in situ of the breast treated with breast-conserving therapy. *Pract Radiat Oncol.* 2013;3:e107–e112
80. Chan DS, Vieira AR, Aune D, Bandera EV, Greenwood DC, McTiernan A, et al. Body mass index and survival in women with breast cancer-systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies. *Ann Oncol.* 2014;25(10):1901–14.
81. Demark-Wahnefried W, Campbell KL, Hayes SC. Weight management and its role in breast cancer rehabilitation. *Cancer.* 2012;118(8 Suppl):2277–87.
82. van den Berg MM, Winkels RM, de Kruif JT, van Laarhoven HW, Visser M, de Vries JH, de Vries YC, Kampman E. Weight change during chemotherapy in breast cancer patients: a meta-analysis. *BMC Cancer.* 2017 Apr 12;17(1):259.
83. Harvie M, Wright C, Pegington M, McMullan D, Mitchell E, Martin B, et al. The effect of intermittent energy and carbohydrate restriction v. daily energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers in overweight women. *Br J Nutr.* 2013;110(8):1534–47.
84. Genesis Breast Cancer Prevention B-AHEAD Studies 2015. Available from: <https://genesisk.org/preventative-research/research-projects/diet-lifestyle/b-ahead-studies/>.
85. Thune I, Furberg AS. Physical activity and cancer risk: dose-response and cancer, all sites and site-specific. *Med Sci Sports Exerc.* 2001;33:S530–50. discussion S609-510.
86. Vainio H, Kaaks R, Bianchini F. Weight control and physical activity in cancer prevention: international evaluation of the evidence. *Eur J Cancer Prev.* 2002;11(Suppl 2):S94–100.
87. Lee IM. Physical activity in women: how much is good enough? *JAMA.* 2003;290:1377–9.
88. Bianchini F, Kaaks R, Vainio H. Weight control and physical activity in cancer prevention. *Obes Rev.* 2002;3:5–8.
89. Monninkhof EM, Elias SG, Vlems FA, van der Tweel I, SchuitAJ, Voskuil DW, van Leeuwen FE. Physical activity and breast cancer: a systematic review. *Epidemiology.* 2007;18:137–57.
90. Abrahamson PE, Gammon MD, Lund MJ, Britton JA, MarshallSW, Flagg EW, Porter PL, Brinton LA, Eley JW, Coates RJ. Recreational physical activity and survival among young women with breast cancer. *Cancer.* 2006;107:1777–85.
91. Holick CN, Newcomb PA, Trentham-Dietz A, Titus-Ernstoff L, Bersch AJ, Stampfer MJ, Baron JA, Egan KM, Willett WC. Physical activity and survival after diagnosis of invasive breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17:379–86.
92. Irwin ML, Smith AW, McTiernan A, Ballard-Barbash R, Cronin K, Gilliland FD, Baumgartner RN, Baumgartner KB, Bernstein L. Influence of pre- and postdiagnosis physical activity on mortality in breast cancer survivors: the health, eating, activity, and life-style study. *J Clin Oncol.* 2008;26:3958–64
93. Pierce JP, Stefanick ML, Flatt SW, Natarajan L, Sternfeld B, Madlensky L, Al-Delaimy WK, Thomson CA, Kealey S, Hajek R, Parker BA, Newman VA, Caan B, Rock CL. Greater survival after breast cancer in physically active women with high vegetable-fruit intake regardless of obesity. *J Clin Oncol.* 2007;25:2345–51.
94. Enger SM, Bernstein L. Exercise activity, body size and pre-menopausal breast cancer survival. *Br J Cancer.* 2004;90:2138–41.
95. Sternfeld B, Weltzien E, Quesenberry CP Jr, Castillo AL, Kwan M, Slattery ML, Caan BJ. Physical activity and risk of recurrence and mortality in breast cancer survivors: findings from the lace study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18:87–95
96. Friedenreich CM, Cust AE. Physical activity and breast cancer risk: impact of timing, type and dose of activity and population subgroup effects. *Br J Sports Med.* 2008;42:636–47.

97. Wilson DB, Porter JS, Parker G, Kilpatrick J. Anthropometric changes using a walking intervention in African American breast cancer survivors: a pilot study. *Prev Chronic Dis.* 2005;2:A16.
98. Fairey AS, Courneya KS, Field CJ, Bell GJ, Jones LW, MackeyJR. Effects of exercise training on fasting insulin, insulin resistance, insulin-like growth factors, and insulin-like growth factor binding proteins in postmenopausal breast cancer survivors: randomized controlled trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*2003;12:721–7.
99. Kaaks R. Nutrition, hormones, and breast cancer: is insulin themissing link? *Cancer Causes Control.* 1996;7:605–25.
100. Yee LD, Mortimer JE, Natarajan R, Dietze EC, Seewaldt VL. Metabolic Health, Insulin, and Breast Cancer: Why Oncologists Should Care About Insulin. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:58. Published 2020 Feb 20
101. Fair AM, Dai Q, Shu XO, Matthews CE, Yu H, Jin F, Gao YT, Zheng W. Energy balance, insulin resistance biomarkers, and breast cancer risk. *Cancer Detect Prev.* 2007;31(3):214-9.
102. Brown JK, Byers T, Doyle C, Coumeya KS, Demark-Wahnefried W, Kushi LH, McTieman A, Rock CL, Aziz N, Bloch AS, Eldridge B, Hamilton K, Katzin C, Koonce A, Main J, Mobley C, Morra ME, Pierce MS, Sawyer KA; American Cancer Society. Nutrition and physical activity during and after cancer treatment: an American Cancer Society guide for informed choices. *CA Cancer J Clin.* 2003 Sep-Oct;53(5):268-91.
103. Wu J, Zeng R, Huang J, et al. Dietary Protein Sources and Incidence of Breast Cancer: A Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies. *Nutrients.* 2016;8(11).
104. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, Koo J, Trudeau ME, Hood N. Diet and breast cancer: evidence that extremes in diet are associated with poor survival. *J Clin Oncol.* 2003;21(13):2500-2507.
105. Holmes MD, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner B, Hunter DJ, Willett WC. Dietary factors and the survival of women with breast carcinoma. *Cancer.* 1999;86(5):826-835.
106. Holmes MD, Wang J, Hankinson SE, Tamimi RM, Chen WY. Protein Intake and Breast Cancer Survival in the Nurses' Health Study. *J Clin Oncol.* 2017;35(3):325-333.
107. Deutz, N.E.; Safar, A.; Schutzler, S.; Memelink, R.; Ferrando, A.; Spencer, H.; Van Helvoort, A.; Wolfe, R.R. Muscle protein synthesis in cancer patients can be stimulated with a specially formulated medical food. *Clin. Nutr.* 2011, 30, 759–768.
108. Van Blarigan, E.L.; Fuchs, C.S.; Niedzwiecki, D.; Zhang, S.; Saltz, L.B.; Mayer, R.J.; Mowat, R.B.; Whittom, R.; Hantel, A.; Benson, A.; et al. Association of Survival with Adherence to the American Cancer Society Nutrition and Physical Activity Guidelines for Cancer Survivors After Colon Cancer Diagnosis: The CALGB 89803/Alliance Trial. *JAMA Oncol.* 2018, 4, 783–790.
109. Alexander DD, Morimoto LM, Mink PJ, Cushing CA. A review and meta-analysis of red and processed meat consumption and breast cancer. *Nutr Res Rev.* 2010 Dec;23(2):349-65
110. Lo JJ, Park YM, Sinha R, Sandler DP. Association between meat consumption and risk of breast cancer: Findings from the Sister Study. *Int J Cancer.* 2020 Apr 15;146(8):2156-2165. doi: 10.1002/ijc.32547. Epub 2019 Aug 6.
111. Chen S, Chen Y, Ma S, Zheng R, Zhao P, Zhang L, Liu Y, Yu Q, Deng Q, Zhang K. Dietary fibre intake and risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Oncotarget.* 2016;7(49):80980–80989.
112. Maino Vieytes CA, Taha HM, Burton-Obanla AA, Douglas KG, Arthur AE. Carbohydrate Nutrition and the Risk of Cancer. *Curr Nutr Rep.* 2019 Sep;8(3):230-239. doi: 10.1007/s13668-019-0264-3. PMID: 30895469; PMCID: PMC6660575.
113. Aune D, Chan DS, Greenwood DC, Vieira AR, Rosenblatt DA, Vieira R, Norat T. Dietary fibre and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol.* 2012; 23:1394–1402
114. Hernandez AV, Guarnizo M, Miranda Y et al. . Association between insulin resistance and breast carcinoma: a systematic review and meta-analysis.*PLoS One.*2014;9:e99317.

115. Sabrina Schlesinger, Doris S.M. Chan, Snieguole Vingeliene, Ana R. Vieira, Leila Abar, Elli Polemiti, Christophe A.T. Stevens, Darren C. Greenwood, Dagfinn Aune, Teresa Norat, Carbohydrates, glycemic index, glycemic load, and breast cancer risk: a systematic review and dose–response meta-analysis of prospective studies, *Nutrition Reviews*, Volume 75, Issue 6, June 2017, Pages 420–441
116. Emond JA, Pierce JP, Natarajan L, Gapuz LR, Nguyen J, Parker BA, Varki NM, Patterson RE. Risk of breast cancer recurrence associated with carbohydrate intake and tissue expression of IGF1 receptor. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014 Jul;23(7):1273-9
117. Chazelas E, Srouf B, Desmetz E, Kesse-Guyot E, Julia C, Deschamps V, Druesne-Pecollo N, Galan P, Hercberg S, Latino-Martel P, Deschasaux M, Touvier M. Sugary drink consumption and risk of cancer: results from NutriNet-Santé prospective cohort. *BMJ*. 2019 Jul 10;366:l2408. doi: 10.1136/bmj.l2408. PMID: 31292122; PMCID: PMC6614796.
118. Velicer CM, Ulrich CM. Vitamin and mineral supplement use among US adults after cancer diagnosis: a systematic review. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008;26(4):665–73.
119. Harvie M. Nutritional supplements and cancer: potential benefits and proven harms. American Society of Clinical Oncology educational book/ASCO American Society of Clinical Oncology Meeting. 2014:e478–86.
120. Poole EM, Shu X, Caan BJ, Flatt SW, Holmes MD, Lu W, et al. Postdiagnosis supplement use and breast cancer prognosis in the after Breast Cancer Pooling Project. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;139(2):529–37.
121. Harris HR, Orsini N, Wolk A. Vitamin C and survival among women with breast cancer: a meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2014;50(7):1223–31.
122. Datta M, Schwartz GG. Calcium and vitamin D supplementation and loss of bone mineral density in women undergoing breast cancer therapy. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;88(3):613–24.
123. Toriola AT, Nguyen N, Scheitler-Ring K, Colditz GA. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels and prognosis among cancer patients: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(6):917–33.
124. Landers P, Tkacheva-Jameson O, Anderson S, Tolma E, Skaggs V. An update on breast cancer in Oklahoma and the dietary changes women make after diagnosis. *J Okla State Med Assoc*. 2008;101(1):15–9.
125. Zucchetto A, Franceschi S, Polesel J, Parpinel M, Dal Maso L, Prospective Analysis of Case– control Studies on Environmental F, et al. Re: High- and low-fat dairy intake, recurrence, and mortality after breast cancer diagnosis. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(22):1759–60.
126. Kroenke CH, Caan BJ. Re: High- and low-fat dairy intake, recurrence, and mortality after breast cancer diagnosis. Response. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(22):1761–2.
127. Messina M. Soy foods, isoflavones, and the health of postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*. 2014;100:423S–30.
128. Caan BJ, Natarajan L, Parker B, Gold EB, Thomson C, Newman V, et al. Soy food consumption and breast cancer prognosis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20(5):854–8.
129. Bilal I, Chowdhury A, Davidson J, Whitehead S. Phytoestrogens and prevention of breast cancer: The contentious debate. *World J Clin Oncol*. 2014 Oct 10;5(4):705-12.
130. Shu XO, Zheng Y, Cai H, Gu K, Chen Z, Zheng W, Lu W. Soy food intake and breast cancer survival. *JAMA*. 2009 Dec 9;302(22):2437-43.
131. Ferrari P, Licaj I, Muller DC, Kragh Andersen P, Johansson M, Boeing H, et al. Lifetime alcohol use and overall and cause-specific mortality in the European Prospective Investigation into Cancer and nutrition (EPIC) study. *BMJ Open*. 2014;4(7):e005245.
132. Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, van den Brandt PA, Folsom AR, Goldbohm RA, Graham S, et al. Alcohol and breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies. *JAMA* 1998;279(7):535-540.

133. Grant BF. Prevalence and correlates of alcohol use and DSM-IV alcohol dependence in the United States: results of the National Longitudinal Alcohol Epidemiologic Survey. *J Stud Alcohol* 1997;58(5):464-473.
134. Feigelson HS, Calle EE, Robertson AS, Wingo PA, Thun MJ. Alcohol consumption increases the risk of fatal breast cancer (United States). *Cancer Causes Control* 2001;12(10):895-902.
135. Poschl G, Seitz HK. Alcohol and cancer. *Alcohol Alcohol* 2004;39(3):155-165.
136. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, Rohan T, Calle EE, Heath CW, Jr., Coates RJ, et al. Alcohol, tobacco and breast cancer--collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer* 2002;87(11):1234-1245
137. McLaughlin VH, Trentham-Dietz A, Hampton JM, Newcomb PA, Sprague BL. Lifestyle factors and the risk of a second breast cancer after ductal carcinoma in situ. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23(3):450–60.
138. World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research Continuous Update Project Report. Diet, Nutrition, Physical Activity, and Breast Cancer Survivors 2017.
139. American Cancer Society, Cancer Treatment and Survivorship Facts & Figs. 2016–2017, American Cancer Society, Atlanta, 2016.
140. K. Robien, W. Demark-Wahnefried, C.L. Rock, Evidence-based nutrition guidelines for cancer survivors: current guidelines, knowledge gaps, and future research directions, *J. Am. Diet. Assoc.* 111 (2011) 368–375
141. World Health Organization, Global Status Report on Noncommunicable Diseases 2010, World Health Organization, Geneva, 2011.
142. P. Anand, A.B. Kunnumakara, C. Sundaram, et al., Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes, *Pharm. Res.* 25 (2008) 2097–2116.
143. Alfano CM, McGregor BA, Kuniyuki A, Reeve BB, Bowen DJ, Smith AW, et al. Psychometric evaluation of the Brief Cancer Impact Assessment among breast cancer survivors. *Oncology.* 2006; 70:190–202.
144. Bower JE, Meyerowitz BE, Desmond KA, Bernards CA, Rowland JH, Ganz PA. Perceptions of positive meaning and vulnerability following breast cancer: Predictors and outcomes among long-term breast cancer survivors. *Annals of Behavioral Medicine.* 2005; 29(3):236–245.
145. Giedzinska AS, Meyerowitz BE, Ganz PA, Rowland JH. Health-related quality of life in a multiethnic sample of breast cancer survivors. *Annals of Behavioral Medicine.* 2004; 28(1):39–51
146. Shimozuma K, Ganz PA, Petersen L, Hirji K. Quality of life in the first year after breast cancer surgery: Rehabilitation needs and patterns of recovery. *Breast Cancer Research and Treatment.* 1999; 56:45–57.
147. Hartl K, Janni W, Kastner R, Sommer H, Strobl B, Rack B, et al. Impact of medical and demographic factors on long-term quality of life and body image of breast cancer patients. *Annals of Oncology.* 2003; 14:1064–1071.
148. Low CA, Stanton AL, Thompson N, Kwan L, Ganz PA. Contextual life stress and coping strategies as predictors to adjustment to breast cancer survivorship. *Annals of Behavioral Medicine.* 2006; 32(3):235–244.
149. Kendall AR, Mahue-Giangreco M, Carpenter CL, Ganz PA, Bernstein L. Influence of exercise activity of quality of life in long-term breast cancer survivors. *Quality of Life Research.* 2005; 14:361– 371.
150. Stava CJ, Lopex A, Vassilopoulou-Sellin R. Health profiles of younger and older breast cancer survivors. *Cancer.* 2006; 107(8):1752–1759.
151. Peuckmann V, Ekholm O, Rasmussen NK, Møller S, Groenvold M, Christiansen P, et al. Health-related quality of life in long-term breast cancer survivors: Nationwide survey in Denmark. *Breast Cancer Research and Treatment.* 2007; 104(1):39–46.

152. Nunilon Vergara, Jose Enrique Montoya, Herdee Gloriane Luna, Jose Roberto Amparo, and Gloria Cristal-Luna. Quality of Life and Nutritional Status Among Cancer Patients on Chemotherapy. *Oman Medical Journal* (2013) Vol. 28, No. 4:270-274
153. Marín Caro MM, Laviano A, Pichard C. Nutritional intervention and quality of life in adult oncology patients. *Clin Nutr* 2007 Jun;26(3):289-301.
154. Ramos EJ, Suzuki S, Marks D, Inui A, Asakawa A, Meguid MM. Cancer anorexia-cachexia syndrome: cytokines and neuropeptides. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004 Jul;7(4):427-434
155. Argilés JM, Busquets S, López-Soriano FJ. Cytokines in the pathogenesis of cancer cachexia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003 Jul;6(4):401-406.
156. Orchard TS, Andridge RR, Yee LD, Lustberg MB. Diet Quality, Inflammation, and Quality of Life in Breast Cancer Survivors: A Cross-Sectional Analysis of Pilot Study Data. *J Acad Nutr Diet*. 2018 Apr;118(4):578-588.e1.
157. Norat, T., Scoccianti, C., Boutron-Ruault, M. C., Anderson, A., Berrino, F., Cecchini, M., & Romieu, I. (2015). European code against cancer 4th edition: Diet and cancer. *Cancer Epidemiology*, 39(Suppl. 1), S56–66.
158. Salminen, E. K., Lagstrom, H. K., Heikkila, S., & Salminen, S. (2000). Does breast cancer change patients' dietary habits? *European Journal of Clinical Nutrition*, 54(11), 844–848.
159. Salminen, E., Bishop, M., Poussa, T., Drummond, R., & Salminen, S. (2002). Breast cancer patients have unmet needs for dietary advice. *Breast*, 11(6), 516–521.
160. Maunsell, E., Drolet, M., Brisson, J., Robert, J., & Deschenes, L. (2002). Dietary change after breast cancer: Extent, predictors, and relation with psychological distress. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 20(4), 1017–1025.
161. Patterson, R. E., Neuhouser, M. L., Hedderson, M. M., Schwartz, S. M., Standish, L. J., & Bowen, D. J. (2003). Changes in diet, physical activity, and supplement use among adults diagnosed with cancer. *Journal of the American Dietetic Association*, 103(3), 323–328.
162. Shahrudin, S. H., Sulaiman, S., Shahril, M. R., Emran, N. A., & Akmal, S. N. (2013). Dietary changes among breast cancer patients in Malaysia. *Cancer Nursing*, 36(2), 131–138.
163. Thomson, C. A., Flatt, S. W., Rock, C. L., Ritenbaugh, C., Newman, V., & Pierce, J. P. (2002). Increased fruit, vegetable and fiber intake and lower fat intake reported among women previously treated for invasive breast cancer. *Journal of the American Dietetic Association*, 102(6), 801–808.
164. Beth A. Glenn, Ann S. Hamilton, Narissa J. Nonzee, Annette E. Maxwell, Catherine M. Crespi, A. Blythe Ryerson, L. Cindy Chang, Dennis Deapen & Roshan Bastani (2018) Obesity, physical activity, and dietary behaviors in an ethnically-diverse sample of cancer survivors with early onset disease, *Journal of Psychosocial Oncology*, 36:4, 418-436
165. Kroenke CH, Fung TT, Hu FB, Holmes MD: Dietary patterns and survival after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 2005;23:9295–9303.
166. Kim EHJ, Willett WC, Fung T, Rosner B, Holmes MD: Diet quality indices and postmenopausal breast cancer survival. *Nutr Cancer* 2011;63:381–388.
167. Kwan ML, Weltzien E, Kushi LH, Castillo A, Slattery ML, Caan BJ: Dietary patterns and breast cancer recurrence and survival among women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:919–926.
168. Vrieling A, Buck K, Seibold P, Heinz J, Obi N, Flesch-Janys D, Chang-Claude J: Dietary patterns and survival in German postmenopausal breast cancer survivors. *Br J Cancer* 2013;108:188–192.
169. Schwedhelm C, Boeing H, Hoffmann G, Aleksandrova K, Schwingshackl L: Effect of diet on mortality and cancer recurrence among cancer survivors: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Nutr Rev* 2016;74:737–748.

170. Schwingshackl L, Schwedhelm C, Galbete C, Hoffmann G: Adherence to Mediterranean Diet and risk of cancer: an updated systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2017;9:pii: E1063.
171. Toledo E, Salas-Salvadó J, Donat-Vargas C, et al: Mediterranean diet and invasive breast cancer risk among women at high cardiovascular Risk in the PREDIMED trial: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2015;175:1752–1760.
172. Villarini A, Pasanisi P, Traina A, et al: Lifestyle and breast cancer recurrences: the DIANA-5 trial. *Tumori* 2012;98:1–18.
173. Rock CL, Natarajan L, Pu M, Thomson CA, Flatt SW, Caan BJ, Gold EB, Al-Delaimy WK, Newman VA, Hajek RA, Stefanick ML, Pierce JP: Longitudinal biological exposure to carotenoids is associated with breast cancer-free survival in the Women’s Healthy Eating and Living Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:486–494.
174. Dinu M, Abbate R, Gensini GF, Casini A, Sofi F: Vegetarian, vegan diets and multiple health outcomes: a systematic review with meta-analysis of observational studies. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2017;57:3640–3649.
175. Chlebowski RT, Aragaki AK, Anderson GL, Thomson CA, Manson JE, Simon MS, Howard BV, Rohan TE, Snetselar L, Lane D, Barrington W, Vitolins MZ, Womack C, Qi L, Hou L, Thomas F, Prentice RL. Low-Fat Dietary Pattern and Breast Cancer Mortality in the Women’s Health Initiative Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol.* 2017 Sep 1;35(25):2919-2926.
176. Martin LJ, Li Q, Melnichouk O, Greenberg C, Minkin S, Hislop G, Boyd NF. A randomized trial of dietary intervention for breast cancer prevention. *Cancer Res.* 2011 Jan 1;71(1):123-33.
177. Harashima E, Nakagawa Y, Urata D, Tsuji K, Shirataka M, Matsumura Y: Time-lag estimate between dietary intake and breast cancer mortality in Japan. *Asia Pac J Clin Nutr* 2007;16:193–198.
178. Belle FN, Kampman E, McTiernan A, Bernstein L, Baumgartner K, Baumgartner R, Ambs A, BallardBarbash R, Neuhauser ML: Dietary fiber, carbohydrates, glycemic index, and glycemic load in relation to breast cancer prognosis in the HEAL cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20:890–899.
179. Kang JH, Peng C, Rhee JJ, Farvid MS, Willett WC, Hu FB, Rosner BA, Tamimi R, Eliassen AH. Prospective study of a diabetes risk reduction diet and the risk of breast cancer. *Am J Clin Nutr.* 2020 Dec 10;112(6):1492-1503.
180. Wang T. Diabetes Risk Reduction Diet and Survival following breast cancer. CURE® San Antonio Breast Cancer Symposium Conference Report, December 10,2020.
181. Adeleh Khodabakhshi, Mohammad Esmaeil Akbari, Hamid Reza Mirzaei, Hassan Mehrad-Majd, Miriam Kalamian & Sayed Hossein Davoodi (2020) Feasibility, Safety, and Beneficial Effects of MCT-Based Ketogenic Diet for Breast Cancer Treatment: A Randomized Controlled Trial Study, *Nutrition and Cancer*, 72:4, 627-634
182. Hauner H, Hauner D: The impact of nutrition on the development and prognosis of breast cancer. *Breast Care (Basel)* 2010;5:377–381.
183. Vance V, Mourtzakis M, McCargar L, Hanning R: Weight gain in breast cancer survivors: prevalence, pattern and health consequences. *Obes Rev* 2011;12: 282–294.
184. Rack B, Andergassen U, Neugebauer J, Salmen J, Hepp P, Sommer H, Lichtenegger W, Friese K, Beckmann MW, Hauner D, Hauner H, Janni W: The German SUCCESS C study – the first european lifestyle study on breast cancer. *Breast Care (Basel)* 2010;5:395–400.
185. Heidemann C, Schulze MB, Franco OH, van Dam RM, Mantzoros CS, Hu FB: Dietary patterns and risk of mortality from cardiovascular disease, cancer, and all causes in a prospective cohort of women. *Circulation* 2008;118:230–237.
186. Patnaik JL, Byers T, DiGiuseppi C, Dabelea D, Denberg TD: Cardiovascular disease competes with breast cancer as the leading cause of death for older females diagnosed with breast cancer: a retrospective cohort study. *Breast Cancer Res* 2011;13:R64.



