



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΟΣ. ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ: ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΕΚΤΕΛΕΣΗ»

MSc: “Clinical Trials: Design and Conduct”

**Διευθυντής και Επιστημονικός Υπεύθυνος
Ευάγγελος Τέρπος, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ**

Κατανάλωση ελαιολάδου και επίπτωση καρκίνου μαστού, ωοθηκών, ανώτερου αναπνευστικού συστήματος και πνεύμονα: συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση

**Olive oil intake and breast, ovarian, upper respiratory tract and lung cancer incidence:
a systematic review and meta-analysis**

Όνομα Μαρία-Ελένη Ουραϊλίδου

Αρ. Μητρώου 20180667

Επάγγελμα Φαρμακοποιός

Επιβλέπουσα καθηγήτρια ΜΔΕ Θεοδώρα Ψαλτοπούλου, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια
Θεραπευτικής-Επιδημιολογίας-Προληπτικής Ιατρικής,
Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

ΑΘΗΝΑ 2020



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΟΣ. ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ: ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΕΚΤΕΛΕΣΗ»

MSc: “Clinical Trials: Design and Conduct”

**Διευθυντής και Επιστημονικός Υπεύθυνος
Ευάγγελος Τέρπος, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ**

Κατανάλωση ελαιολάδου και επίπτωση καρκίνου μαστού, ωοθηκών, ανώτερου αναπνευστικού συστήματος και πνεύμονα: συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση

Olive oil intake and breast, ovarian, upper respiratory tract and lung cancer incidence: a systematic review and meta-analysis

Όνομα	Μαρία-Ελένη Ουραϊλίδου
Αρ. Μητρώου	20180667
Επάγγελμα	Φαρμακοποιός

Τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής

1. Θεοδώρα Ψαλτοπούλου, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Θεραπευτικής-Επιδημιολογίας-Προληπτικής Ιατρικής, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ
2. Μαρία Γαβριατοπούλου, Επίκουρη Καθηγήτρια Θεραπευτικής Κλινικής, Νοσοκομείο «Αλεξάνδρα», Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ
3. Θεόδωρος Ν. Σεργεντάνης, Ακαδημαϊκός Υπότροφος Θεραπευτικής Κλινικής, Νοσοκομείο «Αλεξάνδρα», Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

ΑΘΗΝΑ 2020

Πρόλογος-Ευχαριστίες

Η εκπόνηση της παρούσας πτυχιακής εργασίας διήρκεσε από τον Μάρτιο του 2019 έως και τον Μάιο του 2020 κι ήταν αποτέλεσμα της συμβολής πολυάριθμων ατόμων που θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερω.

Πρωτίστως, θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στους νόμιμους εκπροσώπους της φαρμακευτικής εταιρείας Verisfield M.A.E., κύριο Γεώργιο Μότσιο και κύριο Χρήστο Κουτσοδήμο, οι οποίοι με μύησαν στον κόσμο των Κλινικών Μελετών. Ήταν τιμή μου που ξεκίνησα την καριέρα μου στην κλινική έρευνα ως μέλος της ομάδας τους. Τους ευχαριστώ θερμά για την ευκαιρία που δώσανε να συμμετάσχω στο Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα με την προσαρμογή του εργασιακού ωραρίου μου και την υποστήριξή τους καθόλη τη διάρκεια της προσπάθειάς μου αυτής κι εύχομαι να μην στερέψουν ποτέ από πρωτότυπες και δημιουργικές ιδέες.

Έπειτα, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Διευθυντή του Προγράμματος, Καθηγητή κύριο Ευάγγελο Τέρπο, που αποδέχτηκε τη συμμετοχή μου και μου επέτρεψε να διευρύνω τις γνώσεις μου στον ταχέως εξελισσόμενο κλάδο των Κλινικών Μελετών, αλλά και τα μέλη της εξεταστικής επιτροπής, την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια κυρία Θεοδώρα Ψαλτοπούλου, την Επίκουρη Καθηγήτρια κυρία Μαρία Γαβριατοπούλου και τον Ακαδημαϊκό Υπότροφο Δρ. Θεόδωρο Ν. Σεργεντάνη, για τον χρόνο που αφιέρωσαν στην αξιολόγηση της παρούσας πτυχιακής εργασίας.

Είμαι βαθιά ευγνώμων στους επιβλέποντες της εργασίας, κυρία Θεοδώρα Ψαλτοπούλου και Δρ. Θεόδωρο Ν. Σεργεντάνη, που με εισήγαγαν στον κόσμο της μετα-ανάλυσης και με βοήθησαν στην υλοποίηση αυτού του πολλά υποσχόμενου έργου. Εκτιμώ ειλικρινά που με αποδέχτηκαν στην ομάδα τους και εμπιστεύτηκαν τις ικανότητές μου. Ένα μεγάλο ευχαριστώ αξίζει στον Δρ. Σεργεντάνη που μοιράστηκε τις ιδέες και τον πολύτιμο χρόνο του, μας καθοδήγησε διεξοδικά σε όλα τα βήματα της μετα-ανάλυσης λειτουργώντας ως μέντορας εντός και εκτός αμφιθεάτρου και θα ήταν χαρά μου να συνεργαστούμε ξανά στο μέλλον.

Οφείλω ένα τεράστιο ευχαριστώ στον άλλον, ικανότατο, αξιολογητή αυτής της μετα-ανάλυσης, Χρήστο Μάρκελλο, για την αποτελεσματική συνεργασία μας, τη σκληρή δουλειά και τη θέληση που έδειξε σε όλη τη διάρκεια του περασμένου χρόνου.

Χίλια ευχαριστώ στους συμφοιτητές και φίλους Κατερίνα, Αντζελα, Μαρία, Δήμητρα Βλάχου, Δήμητρα Τζαμαριά, Γιώργο και Αλέξανδρο για τις αναμνήσεις και τις όμορφες στιγμές εντός αλλά κι εκτός του αμφιθεάτρου.

Δε θα μπορούσα φυσικά να παραλείψω τον φίλο μου κι εξαιρετο επιστήμονα, Καθηγητή Wiktor Szymański (Szymański Lab, Τμήμα Ραδιολογίας, Ιατρικό Κέντρο Απεικόνισης, University Medical Center Groningen) για τη μικρή αλλά καθοριστική βοήθειά του.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου για την ακατάπαυστη πίστη και συμπαράστασή της από τότε που θυμάμαι τον εαυτό μου.

Πίνακας Περιεχομένων

Περίληψη.....	11
Abstract	12
A. Εισαγωγή.....	13
A1 Επιδημιολογία-Παράγοντες κινδύνου	13
A2 Διατροφή & καρκίνος.....	15
A2.1 Ο ρόλος του ελαιολάδου	16
A3 Σκοπός	18
B. Μέθοδοι.....	19
B1 Στρατηγική αναζήτησης και επιλεξιμότητα μελετών	19
B2 Εξαγωγή δεδομένων και δείκτες συσχέτισης	20
B3 Στατιστική ανάλυση.....	20
B4 Αξιολόγηση της ποιότητας των μελετών και της ύπαρξης συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης	21
Γ. Αποτελέσματα.....	22
Γ1 Περιγραφή επιλέξιμων μελετών.....	22
Γ2 Μετα-ανάλυση	29
Γ2.1 Ολικός καρκίνος	29
Γ2.2 Καρκίνος του μαστού	29
Γ2.3 Καρκίνοι του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	34
Γ3 Ποιοτική σύνθεση	41
Γ3.1 Καρκίνος των ωοθηκών και του πνεύμονα	41
Γ3.2 Αύξηση ημερήσιας κατανάλωσης ελαιολάδου	41
Γ4 Μετα-παλινδρόμηση	41
Γ5 Αξιολόγηση της ποιότητας των μελετών και της ύπαρξης συστηματικού σφάλματος ..	42
Δ. Συζήτηση	43
E. Βιβλιογραφία	47
ΣΤ. Παραρτήματα	55

Ευρετήριο Εικόνων

Εικόνα 1. Μηχανισμός δράσης συστατικών ελαιολάδου έναντι του καρκίνου σε <i>in vitro</i> και <i>in vivo</i> μοντέλα [προσαρμοσμένη από (Battino <i>et al.</i> , 2019)].	17
Εικόνα 2. Διάγραμμα ροής που περιγράφει τα διαδοχικά βήματα αναζήτησης επιλέξιμων μελετών.	23
Εικόνα 3. Δενδρόγραμμα που παρουσιάζει τη συσχέτιση μεταξύ υψηλότερης κατανάλωσης ελαιολάδου και επίπτωσης καρκίνου του μαστού. Εκτός από τη συγκεντρωτική ανάλυση, απεικονίζονται κι οι υποαναλύσεις βάσει του σχεδιασμού των μελετών.	30
Εικόνα 4. Δενδρόγραμμα που παρουσιάζει τη συσχέτιση μεταξύ υψηλότερης κατανάλωσης ελαιολάδου και επίπτωσης καρκίνου του μαστού. Εκτός από τη συγκεντρωτική ανάλυση, απεικονίζονται κι οι υποαναλύσεις βάσει της γεωγραφικής περιοχής όπου διεξήχθησαν οι μελέτες.	31
Εικόνα 5. Δενδρόγραμμα που παρουσιάζει τη συσχέτιση μεταξύ υψηλότερης κατανάλωσης ελαιολάδου και επίπτωσης καρκίνου του μαστού. Εκτός από τη συγκεντρωτική ανάλυση, απεικονίζονται κι οι υποαναλύσεις βάσει του βαθμού προσαρμογής των μελετών.	32
Εικόνα 6. Δενδρόγραμμα που παρουσιάζει τη συσχέτιση μεταξύ υψηλότερης κατανάλωσης ελαιολάδου και επίπτωσης καρκίνου του μαστού. Εκτός από τη συγκεντρωτική ανάλυση, απεικονίζονται κι οι υποαναλύσεις βάσει της ποιότητας των μελετών.	33
Εικόνα 7. Δενδρόγραμμα που παρουσιάζει τη συσχέτιση μεταξύ υψηλότερης κατανάλωσης ελαιολάδου και επίπτωσης καρκίνων του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος. Εκτός από τη συγκεντρωτική ανάλυση, απεικονίζονται κι οι υποαναλύσεις βάσει του σχεδιασμού των μελετών.	35
Εικόνα 8. Δενδρόγραμμα που παρουσιάζει τη συσχέτιση μεταξύ υψηλότερης κατανάλωσης ελαιολάδου και επίπτωσης καρκίνων του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος. Εκτός από τη συγκεντρωτική ανάλυση, απεικονίζονται κι οι υποαναλύσεις βάσει της γεωγραφικής περιοχής όπου διεξήχθησαν οι μελέτες.	36
Εικόνα 9. Δενδρόγραμμα που παρουσιάζει τη συσχέτιση μεταξύ υψηλότερης κατανάλωσης ελαιολάδου και επίπτωσης καρκίνων του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος. Εκτός από τη συγκεντρωτική ανάλυση, απεικονίζονται κι οι υποαναλύσεις βάσει του βαθμού προσαρμογής των μελετών.	37
Εικόνα 10. Δενδρόγραμμα που παρουσιάζει τη συσχέτιση μεταξύ υψηλότερης κατανάλωσης ελαιολάδου και επίπτωσης καρκίνων του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος. Εκτός από τη συγκεντρωτική ανάλυση, απεικονίζονται κι οι υποαναλύσεις βάσει της ποιότητας των μελετών.	38
Εικόνα 11. Δενδρόγραμμα που παρουσιάζει τη συσχέτιση μεταξύ υψηλότερης κατανάλωσης ελαιολάδου και επίπτωσης καρκίνων του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος. Εκτός από τη συγκεντρωτική ανάλυση, απεικονίζονται κι οι υποαναλύσεις βάσει των επιμέρους όγκων.	39
Εικόνα 12. Δενδρόγραμμα που παρουσιάζει τη συσχέτιση μεταξύ υψηλότερης κατανάλωσης ελαιολάδου και επίπτωσης καρκίνων του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος αποκλείοντας τη μελέτη με περιστατικά οισοφαγικού καρκίνου μέσω μιας ανάλυσης ευαισθησίας.	40

Εικόνα 13. Διάγραμμα χοάνης της μετα-ανάλυσης για τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού που απεικονίζει την ύπαρξη συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης ως μεγάλη ασυμμετρία..... 42

Ευρετήριο Πινάκων

Πίνακας 1. Πίνακας επεξήγησης όρων και συντμήσεων.	10
Πίνακας 2. Μελέτες που αποκλείστηκαν για ειδικούς λόγους.	25
Πίνακας 3. Αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης που εξετάζει τη συσχέτιση μεταξύ της υψηλότερης κατανάλωσης ελαιολάδου και της επίπτωσης καρκίνου του μαστού. Με έντονους χαρακτήρες υποδηλώνονται οι στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις.	29
Πίνακας 4. Αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης που εξετάζει τη συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης ελαιολάδου και της επίπτωσης καρκίνων του ανώτερου αναπνευστικού. Με έντονους χαρακτήρες υποδηλώνονται οι στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις.....	34
Πίνακας 5. Αποτελέσματα επιλέξιμων μελετών για την επίδραση της αύξησης της ημερήσιας κατανάλωσης ελαιολάδου στον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού, της στοματικής κοιλότητας και του φάρυγγα.	41

Ευρετήριο Παραρτημάτων

Παράρτημα 1. Πρωτόκολλο συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης σύμφωνα με τις οδηγίες PRISMA.	55
Παράρτημα 2. Χαρακτηριστικά επιλέξιμων μελετών κοόρτης.	61
Παράρτημα 3. Χαρακτηριστικά επιλέξιμων μελετών ασθενών-μαρτύρων.	64
Παράρτημα 4. Αξιολόγηση επιλέξιμων μελετών κοόρτης με την κλίμακα Newcastle-Ottawa.	75
Παράρτημα 5. Αξιολόγηση επιλέξιμων μελετών ασθενών-μαρτύρων με την κλίμακα Newcastle-Ottawa.	81

Πίνακας 1. Πίνακας επεξήγησης όρων και συντμήσεων.

Akt	Πρωτεϊνική κινάση B
arMED	Υιοθετημένη Μεσογειακή διατροφή
CI	Διάστημα εμπιστοσύνης
EBV	Ιός Epstein-Barr
EPIC	European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Cohort Study
ER	Υποδοχέας οιστρογόνων
ERK1/2	Ρυθμιζόμενες από εξωκυτταρικά μηνύματα πρωτεϊνικές κινάσες 1/2
EVOO	Έξτρα παρθένο ελαιόλαδο
FFQ	Ερωτηματολόγιο καταγραφής συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων
Gpd	Γραμμάρια ανά ημέρα
GPER	Συζευγμένος με πρωτεΐνη G υποδοχέας οιστρογόνων
Gpw	Γραμμάρια την εβδομάδα
HER2	Υποδοχέας του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα τύπου 2
HPV	Ιός των ανθρώπινων θηλωμάτων
ICD	Διεθνής Ταξινόμηση των Νοσημάτων Ογκολογίας
mTOR	Στόχος της ραπαμυκίνης στα θηλαστικά
NF-κB	Πυρηνικός παράγοντας κB
NNK	4-(Μεθυλνιτροζαμινο)-1-(3-πυριδυλ)-1-βουτανόνη
NOS	Κλίμακα Newcastle-Ottawa
OR	Σχετικός λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων
PICOS	Συμμετέχοντες, παρεμβάσεις, συγκρίσεις, εκβάσεις, σχεδιασμός μελέτης
PR	Υποδοχέας προγεστερόνης
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PEA3	Ενεργοποιητής 3 του ενισχυτή πολιο-ιών
Qn	Πεμπτημόριο
Qr	Τεταρτημόριο
ROS	Δραστικές μορφές οξυγόνου
RR	Σχετικός κίνδυνος
s.e.	Τυπικό σφάλμα
T	Τριτημόριο
tpm	Φορές την εβδομάδα
Δ/Α	Δεν αναφέρθηκε

Περίληψη

ΥΠΟΒΑΘΡΟ: Διάφορες επιδημιολογικές μελέτες υποστηρίζουν ότι το ελαιόλαδο θα μπορούσε να συμβάλλει στη μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου. Για το σκοπό της παρούσας εργασίας πραγματοποιήσαμε μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση με στόχο τη διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ της κατανάλωσης ελαιολάδου και της επίπτωσης καρκίνου του μαστού, των ωοθηκών, του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος και του πνεύμονα.

ΜΕΘΟΔΟΙ: Μια συστηματική αναζήτηση πραγματοποιήθηκε στις βάσεις δεδομένων PubMed, EMBASE και Google Scholar (καταληκτική ημερομηνία αναζήτησης: 10 Μαΐου 2020). Εκτιμήθηκε ο συγκεντρωτικός σχετικός κίνδυνος (RR) και τα διαστήματα εμπιστοσύνης 95% (95% CIs) με μοντέλα τυχαίων επιδράσεων (DerSimonian-Laird). Πραγματοποιήθηκαν επίσης αναλύσεις υποομάδων, ανάλυση ευαισθησίας και ανάλυση μετα-παλινδρόμησης.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: 14 μελέτες για καρκίνο του μαστού συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση: 11 ήταν ασθενών-μαρτύρων (6,008 ασθενείς και 7,970 μάρτυρες) και τρεις ήταν κοόρτης (10,313 περιπτώσεις καρκίνου σε ένα σύνολο κοόρτης 347,278). Υψηλότερη κατανάλωση ελαιολάδου συσχετίστηκε με 33% μικρότερη πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου του μαστού (RR=0.67, 95%CI: 0.52-0.86). Σημαντικές προστατευτικές επιδράσεις παρατηρήθηκαν τόσο σε Μεσογειακούς όσο και μη Μεσογειακούς πληθυσμούς, μελέτες με μόνο- και πολυμεταβλητή ανάλυση και σε όλες τις υποομάδες βάσει της ποιότητας της μελέτης. Αναφορικά με το ανώτερο αναπνευστικό, συνθετική ανάλυση 6 μελετών ασθενών-μαρτύρων (3,525 ασθενείς και 5,641 μάρτυρες) έδειξε μείωση κινδύνου κατά 26% (RR=0.74, 95%CI: 0.60-0.91). Στην ανάλυση ευαισθησίας όπου εξαιρέθηκε η μελέτη που περιείχε και περιστατικά οισοφαγικού καρκίνου, ο συγκεντρωτικός δείκτης παρέμεινε στατιστικά σημαντικός (RR=0.69, 95%CI: 0.49-0.98).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η κατανάλωση ελαιολάδου φαίνεται να έχει ευεργετικές επιδράσεις στην πρόληψη του καρκίνου του μαστού και του ανώτερου αναπνευστικού. Επιπρόσθετες προοπτικές μελέτες κοόρτης, όπως και ελεγχόμενες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, είναι ωστόσο επιθυμητές.

Abstract

BACKGROUND: Various epidemiological studies have suggested that olive oil component could play a role in decreasing cancer risk. For the scope of the present thesis we conducted a systematic review and meta-analysis aiming at investigating the association between olive oil consumption and incidence of breast, ovarian, upper respiratory tract and lung cancer.

METHODS: A systematic search was conducted in PubMed, EMBASE and Google Scholar databases (end-of-search: May 10, 2020). Pooled relative risk (RR) and 95% confidence intervals (95% CIs) were estimated with random-effects (DerSimonian-Laird) models. Subgroup analyses, sensitivity analysis and meta-regression analysis were also performed.

RESULTS: 14 studies on breast cancer were included in the meta-analysis; 11 were case-control (6,008 cases and 7,970 controls) and three were cohort studies (10,313 incident cases in a total cohort of 347,248 subjects). Highest olive oil consumption was associated with 33% lower likelihood of developing breast cancer (RR=0.67, 95%CI: 0.52-0.86). Significant effects spanned both Mediterranean and non-Mediterranean participants, studies presenting a multivariate and a univariate analysis and all subgroups by study quality. Concerning the upper respiratory tract, pooled analysis of 6 case-control studies (3,525 cases and 5,641 controls) showed a cancer risk reduction of 26% (RR=0.74, 95%CI: 0.60-0.91). At the sensitivity analysis excluding the study whose cases were admixed with esophageal cancer cases, the pooled estimate remained significant (RR=0.69, 95%CI: 0.49-0.98).

CONCLUSIONS: Olive oil consumption seems to exert favorable actions in terms of breast and upper respiratory tract cancer prevention. Additional prospective cohort studies, as well as large randomized trials, seem desirable.

A. Εισαγωγή

Ο καρκίνος ευθύνεται για περίπου 9.6 εκατομμύρια θανάτους το χρόνο αποτελώντας τη δεύτερη αιτία θανάτου παγκοσμίως μετά τις καρδιαγγειακές παθήσεις (Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, 2018. Διαθέσιμο στον ιστότοπο: who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer. Εύρεση στις 15 Μαΐου 2020). Οι οικονομικές του επιπτώσεις αυξάνονται ολοένα και περισσότερο, ασκώντας τεράστια σωματική, συναισθηματική και οικονομική επιβάρυνση σε άτομα, οικογένειες, κοινότητες και συστήματα υγείας. Στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής το 2017, οι εκτιμώμενες δαπάνες που αφορούσαν τον καρκίνο ανέρχονταν σε 161.2 δισεκατομμύρια δολάρια, ενώ στην Ευρωπαϊκή Ένωση ήταν 57.3 δισεκατομμύρια ευρώ (The economic burden of cancer. Διαθέσιμο στον ιστότοπο: <https://canceratlas.cancer.org/taking-action/economic-burden/>. Εύρεση στις 27 Μαΐου 2020). Πολλά συστήματα υγείας χωρών με χαμηλό και μεσαίο εισόδημα είναι ανίκανα να διαχειριστούν αυτό το φορτίο, ενώ μεγάλος αριθμός καρκινοπαθών παγκοσμίως δεν έχουν πρόσβαση σε έγκαιρη ποιοτική διάγνωση και θεραπεία, με αποτέλεσμα την απώλεια παραγωγικότητας λόγω νοσηρότητας και πρόωρου θανάτου από καρκίνο.

A1 Επιδημιολογία-Παράγοντες κινδύνου

Ο καρκίνος του μαστού είναι ο συχνότερος τύπος καρκίνου στις γυναίκες και μία από τις σημαντικότερες αιτίες θανάτου, συμβάλλοντας στο 25.4% του συνολικού αριθμού των νέων περιστατικών καρκίνου που διαγνώστηκαν το 2018 (WCRF. World Cancer Research Fund. Worldwide cancer data. Διαθέσιμο στον ιστότοπο: <https://www.wcrf.org/dietandcancer/cancer-trends/worldwide-cancer-data>. Εύρεση στις 26 Μαΐου 2020). Ο ρυθμός επίπτωσης του καρκίνου του μαστού ποικίλλει σημαντικά ανάλογα με τη φυλή, την εθνικότητα και τη γεωγραφική περιοχή (DeSantis *et al.*, 2014). Ο κίνδυνος ενισχύεται με την πρόωμη εμμηνόρροια, την καθυστερημένη εμμηνόπαυση και την παχυσαρκία σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ενώ προοπτικές μελέτες έχουν δείξει ότι υψηλές συγκεντρώσεις ενδογενούς οιστραδιόλης παίζουν επίσης σημαντικό ρόλο. Υπάρχουν ενδείξεις ότι προεμμηνοπαυσιακές και οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες μπορεί να αναπτύξουν καρκίνο του μαστού διαφορετικής αιτιολογίας, και μάλιστα η διαφοροποίηση της επίπτωσης της νόσου αυτής είναι μεγαλύτερη στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (Trichoroulou *et al.*, 2010). Από την άλλη, έχει παρατηρηθεί μείωση του κινδύνου με την τεκνοποίηση, με τη μεγαλύτερη προστασία να παρατηρείται σε περιπτώσεις πρόωμης πρώτης γέννησης και μεγαλύτερου αριθμού γεννήσεων, ενώ ο θηλασμός έχει πιθανώς προστατευτικές επιδράσεις. Τόσο τα από του στόματος αντισυλληπτικά όσο και η θεραπεία αποκατάστασης ορμονών κατά την εμμηνόπαυση δρουν επιβαρυντικά, αλλά η δράση αυτή φαίνεται να υποχωρεί μόλις σταματήσει η χρήση. Ανάμεσα στους παράγοντες κινδύνου βρίσκεται και το αλκοόλ, ενώ η σωματική δραστηριότητα είναι πιθανώς ωφέλιμη. Οι μεταλλάξεις σε ορισμένα γονίδια αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού, αλλά αντιπροσωπεύουν μια μειοψηφία του συνόλου των περιπτώσεων (Key, Verkasalo and Banks, 2001). Η πιο συχνή ταξινόμηση διηθητικού καρκίνου του μαστού συνδέεται κατά κύριο λόγο με την κατάσταση (παρουσία ή απουσία) των εξής υποδοχέων:

του υποδοχέα οιστρογόνων (ER), του υποδοχέα προγεστερόνης (PR) και του υποδοχέα του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα τύπου 2 (HER2) (Momenimovahed and Salehiniya, 2019).

Οι επόμενοι κατά σειρά συνηθέστεροι καρκίνοι ανάμεσα στις γυναίκες είναι αυτοί του παχέως εντέρου και του πνεύμονα, ενώ ο καρκίνος των ωοθηκών κατέχει την 8^η θέση, αντιπροσωπεύοντας το 3.6% όλων των περιπτώσεων καρκίνου (εξαιρουμένου του καρκίνου του δέρματος χωρίς μελάνωμα). Τα υψηλότερα ποσοστά καρκίνου των ωοθηκών παρατηρούνται στην Ανατολική και Κεντρική Ευρώπη. Ωστόσο, λόγω των διαφορών στην πρόσβαση σε διαγνωστικές και θεραπευτικές πρακτικές, η θνησιμότητα ακολουθεί διαφορετικό μοτίβο, με το υψηλότερο ποσοστό να παρατηρείται στους αφρικανικούς πληθυσμούς (Momenimovahed *et al.*, 2019). Αρκετοί αναπαραγωγικοί και ορμονικοί παράγοντες μπορούν να ελαττώσουν την επίπτωση καρκίνου των ωοθηκών, όπως η τεκνοποίηση, η από του στόματος χρήση αντισυλληπτικών και η γαλουχία, ενώ άλλοι όπως η μεγαλύτερη ηλικία στην εμμηνόπαυση και η θεραπεία αποκατάστασης ορμονών ενέχουν αυξημένους κινδύνους. Συσχέτιση έχει παρατηρηθεί με γυναικολογικές παθολογικές καταστάσεις και επεμβάσεις, ενώ γενετικά και περιβαλλοντικά αίτια, αλλά κι ο τρόπος ζωής έχει αποδειχθεί ότι διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο (Reid, Permut and Sellers, 2017).

Όσον αφορά τον ανδρικό πληθυσμό, ο καρκίνος του πνεύμονα είναι ο πιο κοινός τύπος καρκίνου παγκοσμίως, συμβάλλοντας στο 15.5% του συνολικού αριθμού των νέων περιστατικών που διαγνώστηκαν το 2018 (WCRF. World Cancer Research Fund. Worldwide cancer data. Διαθέσιμο στον ιστότοπο: <https://www.wcrf.org/dietandcancer/cancer-trends/worldwide-cancer-data>. Εύρεση στις 26 Μαΐου 2020). Τα ποσοστά εμφάνισης του καρκίνου του πνεύμονα ποικίλλουν σε όλο τον κόσμο, αντικατοπτρίζοντας τις γεωγραφικές διαφορές στη χρήση καπνού και την ποιότητα του ατμοσφαιρικού αέρα. Στους άνδρες, τα ποσοστά είναι σημαντικώς υψηλότερα στις ανεπτυγμένες από ό,τι στις λιγότερο ανεπτυγμένες χώρες, γεγονός που αποδίδεται κυρίως στις καπνιστικές συνήθειες, αλλά η συνολική επίπτωση μετριάζεται στους άνδρες ανεπτυγμένων χωρών λόγω της εφαρμογής στρατηγικών ελέγχου του καπνού. Ο καρκίνος του πνεύμονα στις γυναίκες είναι επίσης πιο διαδεδομένος στον ανεπτυγμένο κόσμο και συνδέεται άρρηκτα με το κάπνισμα (Groot *et al.*, 2018). Περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν την έκθεση σε ραδόνιο και την παρουσία ρύπων στον ατμοσφαιρικό αέρα, ενώ πολυάριθμα επιστημονικά δεδομένα καταδεικνύουν την εμπλοκή γενετικών μεταλλάξεων οδηγώντας στον εντοπισμό αρκετών μοριακών στόχων (Ridge, Mcerlean and Ginsberg, 2013).

Οι καρκίνοι που προσβάλλουν τη στοματική κοιλότητα και τον φάρυγγα συναντώνται λιγότερο συχνά και στα δύο φύλα αλλά περισσότερο στους άνδρες. Ο κίνδυνος εμφάνισής τους διαφοροποιείται επίσης ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή, με τα μεγαλύτερα ποσοστά να παρατηρούνται στη Νότια και Νοτιοανατολική Ασία, τμήματα της Δυτικής και Ανατολικής Ευρώπης, τμήματα της Λατινικής Αμερικής και της Καραϊβικής και σε περιοχές του Ειρηνικού (Warnakulasuriya, 2009). Οι πιο σημαντικοί αιτιολογικοί παράγοντες είναι ο καπνός κι η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ. Άλλοι, όπως η λοίμωξη από τον ιό

ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV), μπορεί να εμπλέκονται ιδιαίτερα στην ανάπτυξη όγκων στις αμυγδαλές και το στοματοφάρυγγα στους νέους.

Ο καρκίνος του λάρυγγα, που εκφράζεται κυρίως ως καρκίνωμα πλακωδών κυττάρων, είναι επίσης πιο συχνός στους άνδρες σε σύγκριση με τις γυναίκες και επηρεάζει κυρίως τους ενήλικες μεγάλης ηλικίας (Coupland *et al.*, 2009). Όσον αφορά την παθογένεση, έχουν αναφερθεί αρκετοί παράγοντες προδιάθεσης, με το κάπνισμα και την κατανάλωση αλκοόλ να έχουν πρωταρχική θέση. Πιθανή συσχέτιση έχει παρατηρηθεί και με την έκθεση σε καρκινογόνες ουσίες στο περιβάλλον εργασίας, τη διατροφή, τις ιογενείς λοιμώξεις από HPV και Epstein-Barr (EBV), την ακτινοβολία, τη γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση και την κληρονομικότητα (Markou *et al.*, 2013).

Τέλος, ο ρινοφαρυγγικός καρκίνος είναι ο 18^{ος} καρκίνος που εμφανίζεται συχνότερα στους άνδρες και ο 22^{ος} καρκίνος για τις γυναίκες. Αν και είναι σπάνιος στους περισσότερους πληθυσμούς, αποτελεί την κύρια μορφή καρκίνου σε συγκεκριμένους πληθυσμούς, συμπεριλαμβανομένων των ιθαγενών της νότιας Κίνας, της Νοτιοανατολικής Ασίας, της Αρκτικής και της Μέσης Ανατολής / Βόρειας Αφρικής. Αυτή η διακριτή φυλετική-εθνοτική και γεωγραφική κατανομή του καρκίνου του ρινοφάρυγγα παγκοσμίως υποδηλώνει ότι τόσο οι περιβαλλοντικοί παράγοντες όσο και τα γενετικά χαρακτηριστικά συμβάλλουν στην ανάπτυξή του. Ανάμεσα στους ευρέως γνωστούς παράγοντες κινδύνου βρίσκονται τα αυξημένα επίπεδα αντισωμάτων έναντι του EBV, η κατανάλωση ψαριών διατηρημένων σε αλάτι, το οικογενειακό ιστορικό και ορισμένοι γονότυποι με αντιγόνα ανθρώπινων λευκοκυττάρων τύπου I. Η κατανάλωση άλλων συντηρημένων τροφίμων, το κάπνισμα και το ιστορικό χρόνιων παθήσεων του αναπνευστικού συστήματος επαυξάνουν τον κίνδυνο σε αντίθεση με την κατανάλωση φρέσκων φρούτων και λαχανικών (Yu and Yuan, 2002; Chang and Adami, 2006).

A2 Διατροφή & καρκίνος

Η ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της συχνότητας εμφάνισης καρκίνου και της κατανάλωσης συγκεκριμένων θρεπτικών ουσιών σε εθνικό επίπεδο αναδεικνύει τον ρόλο της διατροφής ως αξιοσημείωτου, δυνητικά τροποποιήσιμου παράγοντα στην πρόληψη του καρκίνου (Doll and Peto, 1981; Anand *et al.*, 2008). Πολυάριθμα επιδημιολογικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι το 40% των περιπτώσεων καρκίνου μπορεί να προληφθεί με κατάλληλες δίαιτες, διατροφή και σωματική άσκηση (WCRF. World Cancer Research Fund International. Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: a Global Perspective Third Expert Report summary. Διαθέσιμο στον ιστότοπο: <https://www.wcrf.org/dietandcancer>. Εύρεση στις 20 Μαΐου, 2020).

Η Μεσογειακή διατροφή, που αντιπροσωπεύει το διατροφικό πρότυπο των πληθυσμών που συνορεύουν με τη Μεσόγειο, έχει αναγνωριστεί παγκοσμίως ως ένα μοντέλο υγιεινής διατροφής που συμβάλλει καθοριστικά στη βελτίωση της κατάστασης της υγείας και της ποιότητας ζωής. Παρά τις γεωγραφικές διαφοροποιήσεις στον ορισμό του Μεσογειακού διατροφικού προτύπου, το ελαιόλαδο, που καταλαμβάνεται ωμό ή χρησιμοποιείται ως το

κύριο λίπος για το μαγείρεμα τροφών, είναι το σημείο τομής. Άλλα συστατικά περιλαμβάνουν την υψηλή κατανάλωση φρούτων, ξηρών καρπών, λαχανικών, οσπρίων και ψαριών. Αναπόσπαστο στοιχείο είναι η περιορισμένη κατανάλωση κόκκινου κρέατος αλλά και η μέτρια έως χαμηλή κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων, ενώ το αλκοόλ καταναλώνεται σε μέτριες ποσότητες (Trichoroulou *et al.*, 2003).

Αρκετές μελέτες υποστηρίζουν τον ευεργετικό ρόλο των κύριων συστατικών της Μεσογειακής διατροφής έναντι της θνησιμότητας από καρκίνο και του κινδύνου εμφάνισης διαφόρων τύπων καρκίνου κυρίως λόγω της υψηλότερης πρόσληψης τροφίμων πλούσιων σε αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις ενώσεις (Trichoroulou *et al.*, 2000; Visioli *et al.*, 2004; Sofi *et al.*, 2010; Kontou *et al.*, 2011; Schwingshackl *et al.*, 2017). Μεγαλύτερη συμμόρφωση στο διατροφικό αυτό πρότυπο έχει αποδειχθεί προστατευτική έναντι των καρκίνων του ανώτερου αναπνευστικού και πεπτικού συστήματος (Bosetti *et al.*, 2003), με πιο εμφανή αποτελέσματα για τον καρκίνο του μαστού (Potentas, Witkowska and Zujko, 2015). Η επίδραση της διατροφής στον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού ποικίλλει ανάλογα με την κατάσταση της εμμηνόπαυσης αλλά και του υποδοχέα ορμονών (Colditz *et al.*, 2004). Ιδιαίτερη προστασία προσφέρει η Μεσογειακή διατροφή έναντι της ανάπτυξης όγκων με αρνητικούς υποδοχείς (Buckland *et al.*, 2013; van den Brandt and Schulpen, 2017) αλλά και σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (Demetriou *et al.*, 2012).

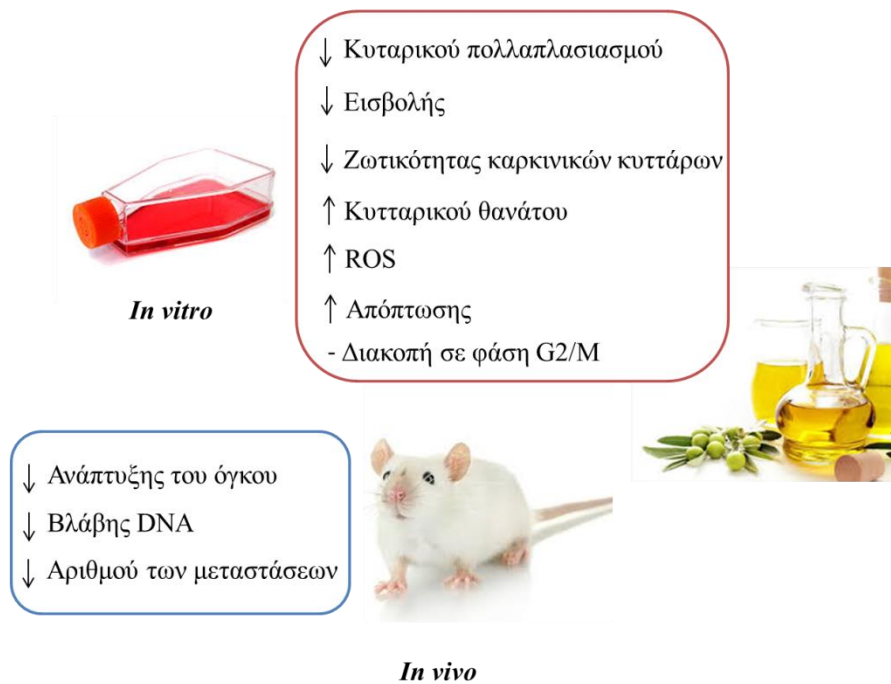
A2.1 Ο ρόλος του ελαιολάδου

Το δέντρο *Olea europaea*, κοινώς γνωστό ως ελιά, είναι εγγενές στην περιοχή της Μεσογείου και αποτελεί ένα από τα παλαιότερα είδη δέντρων των οποίων οι καρποί και τα παραπροϊόντα, όπως το ελαιόλαδο, έχουν ιστορικά χρησιμεύσει ως βάση διατροφής για αυτόχθονες πληθυσμούς που κατοικούν στην περιοχή της Μεσογείου. Η δεσπόζουσα θέση του ελαιολάδου τόσο στις καθημερινές πρακτικές όσο και στην πολιτιστική εξέλιξη αποδεικνύεται καλύτερα από το γεγονός ότι, ήδη από τον 7ο αιώνα π.Χ., το ελαιόλαδο αποτέλεσε αντικείμενο έρευνας για τους αρχαίους Έλληνες φιλόσοφους, οι οποίοι εξέτασαν τόσο τη διατροφική όσο και τη φαρμακευτική του αξία.

Μέχρι σήμερα, οι ευεργετικές για την υγεία ιδιότητες του ελαιολάδου παραμένουν ασυναγώνιστες σε σύγκριση με εκείνες άλλων λιπών και ελαίων, πιθανότατα λόγω της πρωτότυπης χημικής σύνθεσής του, καθώς έχει την υψηλότερη αναλογία μονοακόρεστων (κυρίως ελαϊκό οξύ που μπορεί να παρέχει 55-83% της περιεκτικότητας σε λιπαρά οξέα) (Alarcón de la Lastra *et al.*, 2001) έναντι πολυακόρεστων λιπαρών οξέων. Επιπλέον, περιέχει εξαιρετικά βιοδραστικά μόρια, τα οποία, παρόλο που ανευρίσκονται μόνο στο 1-2% του βάρους του ελαιολάδου, περιλαμβάνουν πάνω από 230 χημικές ενώσεις (τοκοφερόλες, σκουαλένιο, λιπαρές αλκοόλες, τριτερπενικές αλκοόλες, φυτικές στερόλες, πολικές χρωστικές και υδρόφιλες ενώσεις, κυρίως πολυφαινόλες όπως η ελαιοευρωπαϊνή και οι μεταβολίτες της, υδροξυτυροσόλη και τυροσόλη, που αποτελούν περίπου το 80% της φαινολικής περιεκτικότητας του ελαιολάδου) (Robert W Owen *et al.*, 2000; Owen *et al.*, 2004).

A2.1.1 Προκλινικές μελέτες-Μηχανισμός δράσης

Άφθονη βιβλιογραφία από *in vitro* και *in vivo* μελέτες σε ζώα υποδηλώνει ότι ειδικά τα συστατικά του ελαιολάδου μπορούν να μειώσουν το κυτταρικό οξειδωτικό στρες και τη βλάβη του DNA από δραστικές μορφές οξυγόνου (reactive oxygen species, ROS) και να ρυθμίσουν τις κυτταρικές διαδικασίες και τις οδούς σηματοδότησης που σχετίζονται με την καρκινογένεση (Visioli, Bellosta and Galli, 1998; R W Owen *et al.*, 2000; Manna *et al.*, 2002; Tripoli *et al.*, 2005; Piroddi *et al.*, 2017; Gaforio *et al.*, 2019; Toriá *et al.*, 2019) (Εικόνα 1).



Εικόνα 1. Μηχανισμός δράσης συστατικών ελαιολάδου έναντι του καρκίνου σε *in vitro* και *in vivo* μοντέλα [προσαρμοσμένη από (Battino *et al.*, 2019)].

Πιο συγκεκριμένα, αναφορικά με τον καρκίνο του μαστού, *in vitro* μελέτες έδειξαν ότι το ελαϊκό οξύ είναι ικανό να καταστείλει μεταγραφικά την υπερέκφραση του γονιδίου HER-2/neu και να ρυθμίσει τον ενεργοποιητή 3 του ενισχυτή πολιο-ιών (PEA3), έναν μεταγραφικό καταστολέα του γονιδίου HER2 (Menendez *et al.*, 2006). Έχει επίσης παρατηρηθεί ότι καταστέλλει το γονίδιο της συνθάσης λιπαρών οξέων του οποίου τα επίπεδα είναι συνήθως υψηλά στους όγκους του μαστού (Menendez and Luru, 2006). Επιπλέον, λαμβάνοντας υπόψη την ομοιότητα της χημικής δομής της ελαιοευρωπαϊνης και της υδροξυτυροσόλης με την οιστραδιόλη (και οι δύο φέρουν αρωματικό δακτύλιο), έχει προταθεί ότι αυτές οι φαινόλες ανταγωνίζονται με την ορμόνη για τη θέση σύνδεσης με τον συζευγμένο με πρωτεΐνη G υποδοχέα οιστρογόνων (GPER) (Chimento *et al.*, 2014). Δρώντας, λοιπόν, ως αντίστροφοι αγωνιστές επιφέρουν την απόπτωση αρνητικών σε ER καρκινικών κυττάρων του μαστού SKBR3 τα οποία υπερεκφράζουν το γονίδιο HER2. Επιπροσθέτως, οι ενώσεις αυτές περιόρισαν τον πολλαπλασιασμό στην κυτταρική σειρά καρκίνου του μαστού MCF-7 με αναστολή του ενεργοποιημένου με οιστρογόνο μονοπατιού της ERK1/2 κινάσης στη φάση S

του κυτταρικού κύκλου μέσω αναπροσαρμογής του γονιδίου p21 και αναστολή του NF-κB (Elamin *et al.*, 2013).

Σε ανθρώπινα επιθηλιακά κύτταρα μαστού (MCF10A), η υδροξυτυροσόλη (Warleta *et al.*, 2011) και το σκουαλένιο (Warleta *et al.*, 2010) βρέθηκαν να μειώνουν τις ενδοκυττάρειες ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και να προστατεύουν από οξειδωτικές βλάβες. Φαινολικό εκχύλισμα έξτρα παρθένου ελαιολάδου (EVOO) προκάλεσε σημαντική μείωση της ζωτικότητας της καρκινικής κυτταρικής σειράς MCF-7 με δοσο- και χρονο-εξαρτώμενο τρόπο (Reboredo-Rodríguez *et al.*, 2018). Αξίζει επίσης να σημειωθεί πως η ελαιοευρωπαϊνή ανέστειλε την αρωματάση, ένα ένζυμο του κυτοχρώματος P450 που αποτελεί σημαντικό φαρμακολογικό στόχο στη θεραπεία καρκίνου του μαστού (Neves *et al.*, 2007).

Παρόλο που οι περισσότερες μελέτες έχουν διερευνήσει *in vitro* τη δράση των συστατικών του ελαιολάδου στην πρόληψη της καρκινογένεσης, *in vivo* έρευνα έχει επίσης καταδείξει τις ευεργετικές του ιδιότητες. Για παράδειγμα, οι Escrich *et al.* (Escrich, Moral and Solanas, 2011) συμπέραναν ότι ποντίκια με επαγόμενο καρκίνο του μαστού που τους χορηγήθηκε διατροφή πλούσια σε ελαιόλαδο επωφελήθηκαν περισσότερο σε σχέση με ποντίκια που έλαβαν υψηλή ποσότητα σίτου. Επιπλέον, οι όγκοι ήταν λιγότερο επιθετικοί ενώ παρατηρήθηκε μείωση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, υψηλότερη απόπτωση και χαμηλότερη βλάβη στο DNA σε σύγκριση με τις ομάδες ελέγχου. Οι Costa *et al.* έδειξαν ότι τα αδενοκαρκινώματα που προέκυψαν από αρουραίους που έλαβαν δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε ελαιόλαδο ήταν χαμηλότερου ιστολογικού βαθμού και σχετίστηκαν με λιγότερες νεκρωτικές και διηθητικές περιοχές (Costa *et al.*, 2004). Επιπρόσθετα, η ελαιοευρωπαϊνή ανέστειλε την ανάπτυξη του όγκου και τη διάδοση μεταστάσεων σε γυμνά, υποβεβλημένα σε ωοθηκεκτομή, ποντίκια με MCF-7 ξеноμοσχεύματα όγκου ανθρώπινου μαστού (Vittoria *et al.*, 2014).

Οι φαινόλες του ελαιολάδου αναστέλλουν επίσης σημαντικά την ανάπτυξη του όγκου των πνευμόνων και την επαγόμενη από 4-(μεθυλνιτροζαμινο)-1-(3-πυριδυλ)-1-βουτανόνη (NNK) ογκογένεση, ενώ η ελαιοευρωπαϊνή παρουσιάζει ισχυρές αντικαρκινικές ιδιότητες έναντι των κυττάρων ανθρώπινου αδενοκαρκινώματος του πνεύμονα A59 (Smith *et al.*, 1998; Calderón-Montaño *et al.*, 2013). Τέλος, ευνοϊκές επιδράσεις έχουν παρατηρηθεί έναντι επαγόμενων καρκίνων της στοματικής κοιλότητας σε ζωικά μοντέλα *in vivo* (Tanaka *et al.*, 1997; Grawish, Zyada and Zaher, 2011).

A3 Σκοπός

Μέχρι σήμερα, η συσχέτιση της κατανάλωσης ελαιολάδου με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου στους ανθρώπους έχει αξιολογηθεί κυρίως σε επιδημιολογικές μελέτες, με τις περισσότερες από αυτές να πραγματοποιούνται γύρω από την περιοχή της Μεσογείου, όπου οι πληθυσμοί το καταναλώνουν σε μεγάλες ποσότητες, αναφέροντας αντικρουόμενα κι ασαφή αποτελέσματα (Trichopoulou and Dilis, 2007; López-Miranda *et al.*, 2010; Pelucchi *et al.*, 2011; Psaltopoulou *et al.*, 2011; Escrich, Solanas and Moral, 2014; Buckland and

Gonzalez, 2015; Xin *et al.*, 2015; Schwingshackl *et al.*, 2017). Για το σκοπό της παρούσας Μεταπτυχιακής Διπλωματικής Εργασίας, πραγματοποιήσαμε μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση όλων των διαθέσιμων μελετών που διερευνούν τη σχέση μεταξύ της κατανάλωσης ελαιολάδου και της επίπτωσης καρκίνου του μαστού, των ωοθηκών, του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (στοματική κοιλότητα, φάρυγγα, ρινοφάρυγγα και λάρυγγα) και του πνεύμονα με απώτερο σκοπό τη διερεύνηση της σημασίας του ελαιολάδου στην πρόληψη αυτών των τύπων καρκίνου. Το έργο αυτής της εργασίας είναι μέρος μιας ευρύτερης συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης που μελετά τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου συνολικά αλλά και κάθε τύπου καρκίνου που ανακτήθηκε από τη διεθνή βιβλιογραφία.

B. Μέθοδοι

B1 Στρατηγική αναζήτησης και επιλεξιμότητα μελετών

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τις οδηγίες PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses guidelines) (Liberati *et al.*, 2009). Το πρωτόκολλο της ευρύτερης μετα-ανάλυσης προετοιμάστηκε και συμφωνήθηκε εκ των προτέρων από τους δύο ανεξάρτητους αξιολογητές (XM, MO) και εγκρίθηκε από τον επιβλέποντα αξιολογητή (ΘΝΣ). Έπειτα, προσαρμόστηκε καταλλήλως για το σκοπό της παρούσας εργασίας και παρέχεται ως Παράρτημα 1.

Μια συστηματική αναζήτηση πραγματοποιήθηκε στις βάσεις δεδομένων PubMed, EMBASE και Google Scholar (καταληκτική ημερομηνία αναζήτησης: 10 Μαΐου 2020). Για τις βάσεις PubMed και EMBASE χρησιμοποιήθηκε ο ακόλουθος αλγόριθμος: olive AND oil AND cancer. Όσον αφορά τη γλώσσα δημοσίευσης, δεν εφαρμόστηκε κανένας περιορισμός. Οι λίστες βιβλιογραφικών αναφορών ανασκοπήσεων και επιλέξιμων άρθρων διερευνήθηκαν ενδελεχώς για τον εντοπισμό σχετικών άρθρων μέσω της διαδικασίας «snowball». Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε αναζήτηση στη διαδικτυακή βάση δεδομένων Google Scholar χρησιμοποιώντας τις λέξεις-κλειδιά ελαιόλαδο και καρκίνος. Τα άρθρα που περιελάμβαναν αυτές τις λέξεις ταξινομήθηκαν βάσει συνάφειας και αξιολογήθηκαν τα πρώτα 1000 αποτελέσματα.

Ελεγχόμενες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, μελέτες ασθενών-μαρτύρων, μελέτες κοόρτης και συγχρονικές μελέτες που εξέταζαν τη συσχέτιση της υψηλότερης έναντι χαμηλότερης κατανάλωσης ελαιολάδου και της επίπτωσης καρκίνου του μαστού, των ωοθηκών, του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος και του πνεύμονα χαρακτηρίστηκαν ως επιλέξιμες. Αποκλείστηκαν *in vitro* μελέτες, μελέτες σε ζώα, αναφορές περιστατικών, σειρές περιστατικών και βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις. Στην περίπτωση αλληλοεπικάλυψης μελετών, συμπεριλήφθηκε εκείνη με τον μεγαλύτερο πληθυσμό. Τα άρθρα εξετάστηκαν από δύο ανεξάρτητους αξιολογητές (XM, MO) και τυχόν διαφωνίες επιλύθηκαν ύστερα από διαβούλευση με τον τρίτο αξιολογητή (ΘΝΣ) και ομαδική συναίνεση.

B2 Εξαγωγή δεδομένων και δείκτες συσχέτισης

Η εξαγωγή των δεδομένων περιελάμβανε γενικές πληροφορίες (όνομα πρώτου συγγραφέα, έτος μελέτης), χαρακτηριστικά μελέτης [σχεδιασμός μελέτης, χρονική περίοδος, γεωγραφική περιοχή, αριθμός ασθενών και μαρτύρων, παράγοντες εξομοίωσης (για μελέτες ασθενών-μαρτύρων), μέγεθος κοόρτης, περίοδος παρακολούθησης και αριθμός ασθενών στην κοόρτη (για μελέτες κοόρτης)], ορισμός της πρόσληψης ελαιολάδου, κατηγοριοποίηση της έκθεσης, χαρακτηριστικά γνωρίσματα για την εξακρίβωση της έκθεσης και χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων [κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού, ηλικία συμμετεχόντων (εύρος, μέση τιμή), ποσοστό ανδρών], καθώς και παράγοντες προσαρμογής για τις πολυπαραγοντικές αναλύσεις. Στις περιπτώσεις όπου τα απαιτούμενα δεδομένα για τη μετα-ανάλυση δεν ήταν άμεσα διαθέσιμα στο δημοσιευμένο άρθρο, στάλθηκε email στον υπεύθυνο για αλληλογραφία συγγραφέα δύο φορές (υπενθύμιση εστάλη επτά ημέρες μετά το πρώτο email). Τα δεδομένα εξήχθησαν ανεξάρτητα, αναλύθηκαν και καταγράφηκαν σε ένα φύλλο εξαγωγής δεδομένων από δύο αξιολογητές (XM, MO). Η τελική απόφαση ελήφθη μετά από διαβούλευση με τον επιβλέποντα (ΘΝΣ) και ομαδική συναίνεση.

Τα μέτρα εκτίμησης του μεγέθους της επίδρασης με τη μέγιστη προσαρμογή, δηλαδή ο σχετικός λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων (OR) για τις μελέτες ασθενών-μαρτύρων και ο σχετικός κίνδυνος (RR) στην περίπτωση ελεγχόμενων τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών και μη τυχαιοποιημένων μελετών κοόρτης με τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης τους (CIs) εξήχθησαν από κάθε μελέτη ανά κατηγορία πρόσληψης ελαιολάδου. Σε περίπτωση που οι προαναφερθείσες πληροφορίες δεν ήταν διαθέσιμες, τα πρωτογενή μέτρα εκτίμησης και τα αντίστοιχα διαστήματα εμπιστοσύνης υπολογίστηκαν από τις συχνότητες που προέκυψαν από τους πίνακες συνάφειας 2 x 2 των άρθρων.

B3 Στατιστική ανάλυση

Οι στατιστικές αναλύσεις περιελάμβαναν συνθετική ανάλυση των μελετών καθώς και *post hoc* μετα-παλινδρόμηση και αναλύσεις ευαισθησίας. Ποσοτική σύνθεση πραγματοποιήθηκε στην περίπτωση δύο ή περισσότερων επιλέξιμων μελετών. Μοντέλα τυχαίων επιδράσεων (DerSimonian – Laird) χρησιμοποιήθηκαν κατάλληλα για τον υπολογισμό των συγκεντρωτικών δεικτών. Η κατηγορία της υψηλότερης πρόσληψης ελαιολάδου συγκρίθηκε με εκείνη που αντιστοιχεί στη χαμηλότερη κατανάλωση. Η ετερογένεια μεταξύ των μελετών αξιολογήθηκε με τη δοκιμασία Q-test και τον δείκτη I^2 (κυμαίνεται μεταξύ 0% και 100%, με χαμηλότερες τιμές να αντιπροσωπεύουν λιγότερη ετερογένεια) (Higgins *et al.*).

Πραγματοποιήθηκαν ξεχωριστές αναλύσεις με βάση την τοποθεσία του καρκίνου, το σχεδιασμό της μελέτης, τη γεωγραφική περιοχή (ομαδοποιημένες ως Μεσογειακές, μεικτές Μεσογειακές και μη Μεσογειακές μελέτες), το βαθμό προσαρμογής και τη συνολική ποιότητα της μελέτης. Επίσης έγινε *post hoc* ανάλυση ευαισθησίας εξαιρώντας τα μέτρα εκτίμησης της επίδρασης που αναφέρονται στη μελέτη που ενσωματώνει στην ομάδα του καρκίνου του ανώτερου αναπνευστικού τα περιστατικά καρκίνου του οισοφάγου (Lagiou, Talamini, *et al.*, 2009). Ανάλυση μετα-παλινδρόμησης εφαρμόστηκε όταν υπήρχαν 10 ή

περισσότερα σκέλη μελετών (Higgins *et al.*) με στόχο να εκτιμήσει εάν το φύλο (εκφραζόμενο ως ποσοστό των ανδρών στις μεμονωμένες μελέτες), η ηλικία (εκφραζόμενη ως μέση ηλικία στις μεμονωμένες μελέτες) ή το έτος δημοσίευσης μπορούν να τροποποιήσουν τη σχέση μεταξύ της κατανάλωσης ελαιολάδου και του κινδύνου των υπό μελέτη καρκίνων. Η στατιστική ανάλυση και η ανάλυση μετα-παλινδρόμησης πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας το πρόγραμμα STATA/SE έκδοση 13 (Stata Corp, College Station, TX, USA).

B4 Αξιολόγηση της ποιότητας των μελετών και της ύπαρξης συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης

Όσον αφορά τον κίνδυνο ύπαρξης συστηματικού σφάλματος, η κλίμακα Newcastle-Ottawa Quality Scale (NOS) (Wells *et al.* Διαθέσιμο στον ιστότοπο: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.htm. Εύρεση στις 30 Μαρτίου, 2020) χρησιμοποιήθηκε για να αξιολογήσει την ποιότητα των μη τυχαιοποιημένων μελετών. Η επάρκεια (πληρότητα) παρακολούθησης ορίστηκε εκ των προτέρων ως ποσοστό απόκρισης $\geq 85\%$, ενώ η επάρκεια της περιόδου παρακολούθησης ώστε να παρατηρηθεί η έκβαση καθορίστηκε σε 5 χρόνια. Η ποιότητα μιας μελέτης κρίθηκε ως «χαμηλή» για NOS μεταξύ 1-3, «ενδιάμεση» για τιμές μεταξύ 4-6 και «υψηλή» για αυτές που βαθμολογήθηκαν μεταξύ 7-9. Δύο ανεξάρτητοι αξιολογητές βαθμολόγησαν τις μελέτες (XM, MO) και, σε περίπτωση ασυμφωνίας, η τελική απόφαση πάρθηκε ύστερα από διαβούλευση με τον επιβλέποντα αξιολογητή (ΘΝΣ) και ομαδική συναίνεση.

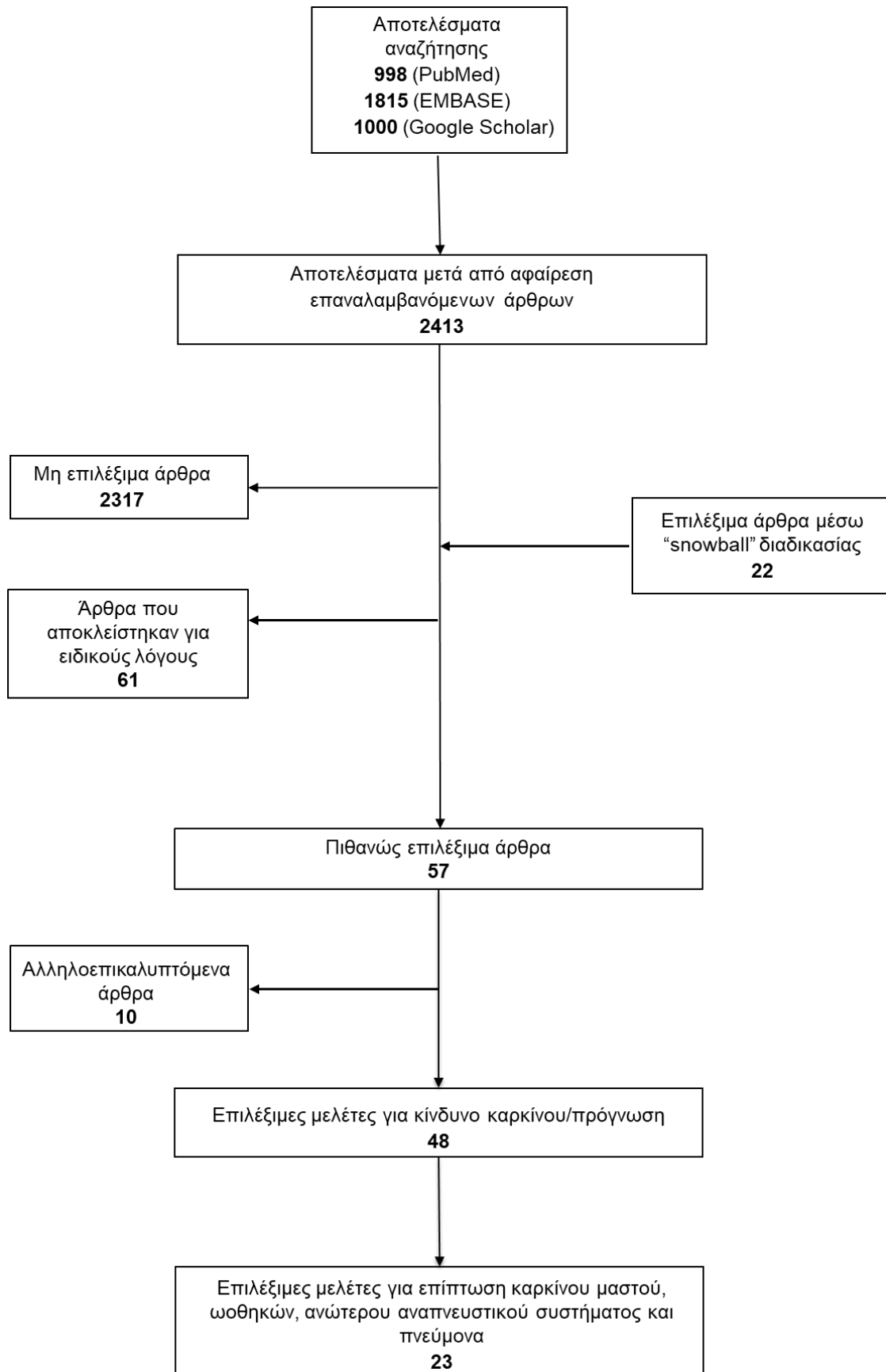
Η πιθανότητα ύπαρξης συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης εκτιμήθηκε σε αναλύσεις 10 ή περισσότερων υπομελετών (Higgins *et al.*) μέσω της στατιστικής δοκιμασίας του Egger (Egger *et al.*, 1997) αλλά και με την οπτική παρατήρηση του διαγράμματος χοάνης. Για την ερμηνεία της δοκιμασίας του Egger, η στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε ως $p < 0.1$. Η αξιολόγηση του συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το πρόγραμμα STATA/SE version 13 (Stata Corp, College Station, TX, USA).

Γ. Αποτελέσματα

Γ1 Περιγραφή επιλέξιμων μελετών

Στην Εικόνα 2 παρουσιάζεται το διάγραμμα ροής με τα διαδοχικά βήματα για την ανίχνευση επιλέξιμων μελετών. Τα αποτελέσματα της αναζήτησης με τη χρήση του αλγορίθμου έδωσαν 3,813 άρθρα συνολικά (998 από PubmMed, 1,815 από EMBASE, 1,000 από Google Scholar). Μετά από αφαίρεση των επαναλαμβανόμενων άρθρων, αξιολογήθηκαν 2,413 περιλήψεις, από τις οποίες οι 2,317 προέρχονταν από μη επιλέξιμα άρθρα. 22 άρθρα εντοπίστηκαν μέσω της διαδικασίας “snowball”. Επιπλέον 61 άρθρα αποκλείστηκαν για ειδικούς λόγους. Άρθρα που αποκλείστηκαν κι αφορούν τους τύπους καρκίνου που εξετάζονται στα πλαίσια της παρούσας εργασίας παρουσιάζονται στον Πίνακας 2, μαζί με τους λόγους αποκλεισμού.

Έπειτα, από τα 57 πιθανώς επιλέξιμα άρθρα που προέκυψαν, 10 μελέτες αποκλείστηκαν λόγω αλληλοεπικάλυψης με άλλα επιλέξιμα άρθρα. Συγκεκριμένα για τους υπό διερεύνηση καρκίνους, 4 άρθρα (Thiébaud and Clavel-Chapelon, 2001; Trichopoulou *et al.*, 2010; Buckland *et al.*, 2012; Masala *et al.*, 2012) παραλείφθηκαν λόγω επικάλυψης με τη μελέτη των Buckland *et al.* (Buckland *et al.*, 2013) που εξέτασε τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού ανά κατηγορία πρόσληψης ελαιολάδου σε όλες τις 10 χώρες που πήραν μέρος στη μελέτη European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Cohort Study (EPIC). Το άρθρο των Favero *et al.* (Favero, Parpinel and Franceschi, 1998) αλληλοεπικαλυπτόταν με την ήδη δημοσιευμένη μελέτη των La Vecchia *et al.* (La Vecchia *et al.*, 1995) ενώ ανέφερε τα ίδια αποτελέσματα. Ο λόγος που συμπεριλήφθηκε το άρθρο των La Vecchia *et al.* ήταν γιατί περιείχε δεδομένα για τον κίνδυνο ανά μονάδα αύξησης κατανάλωσης ελαιολάδου αλλά και αποτελέσματα διαστρωμάτωσης ανάλογα με την κατάσταση εμμηνόπαυσης (προ- ή μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες). Όσον αφορά τον καρκίνο του λάρυγγα, η μελέτη των Gallus *et al.* (Gallus *et al.*, 2003) αλληλοεπικαλυπτόταν με την επιλέξιμη μελέτη των Bosetti *et al.* (C. Bosetti *et al.*, 2002) καθώς ανέλυε περαιτέρω μόνο τις πληροφορίες που αφορούσαν τον γυναικείο πληθυσμό.



Εικόνα 2. Διάγραμμα ροής που περιγράφει τα διαδοχικά βήματα αναζήτησης επιλέξιμων μελετών.

Συνολικά, από την ευρύτερη μετα-ανάλυση, 48 μελέτες που εξέτασαν τον κίνδυνο για όλους τους τύπους καρκίνου ή/και την πρόγνωση κρίθηκαν ως επιλέξιμες. Από αυτές, οι 23 σχετίζονταν με το σκοπό της παρούσας εργασίας. 15 άρθρα διερεύνησαν τη συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης ελαιολάδου και της επίπτωσης του καρκίνου του μαστού (Zubiri Oteiza *et al.*; Richardson, Gerber and Cenée, 1991; Zaridze *et al.*, 1993; Levi *et al.*, 1993; Martin-Moreno *et al.*, 1994; Trichopoulou *et al.*, 1995; La Vecchia *et al.*, 1995; Morales Suárez-Varela *et al.*, 1998; García-Segovia *et al.*, 2006; Bessaoud, Daurès and Gerber, 2008; Demetriou *et al.*, 2012; Buckland *et al.*, 2013; Toledo *et al.*, 2015; Pervaiz *et al.*, 2017; Toklu and Nogay, 2018), εκ των οποίων το ένα μελετούσε την επίδραση της αύξησης της ημερήσιας πρόσληψης ελαιολάδου (Demetriou *et al.*, 2012) και, ως εκ τούτου, συμπεριλήφθηκε μόνο στην ποιοτική σύνθεση. Ένα άρθρο αφορούσε τον καρκίνο των ωοθηκών (C Bosetti *et al.*, 2002), ένα του πνεύμονα (Gnagnarella *et al.*, 2013) και έξι τους καρκίνους του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (στοματικής κοιλότητας/φάρυγγα, ρινοφάρυγγα και λάρυγγα) (Franceschi *et al.*, 1991, 1999; Laouamri *et al.*, 2001; C. Bosetti *et al.*, 2002; Lagiou, Talamini, *et al.*, 2009; Nešić *et al.*, 2010).

Η ποιοτική και ποσοτική σύνθεση περιελάμβανε 19 μελέτες ασθενών-μαρτύρων (11,498 ασθενείς και 16,837 μάρτυρες) και τέσσερις μελέτες κοόρτης (10,491 περιπτώσεις καρκίνου σε ένα σύνολο κοόρτης 351,614). Η μελέτη των Toledo *et al.* (Toledo *et al.*, 2015) συμπεριλήφθηκε στην ομάδα των μελετών κοόρτης επειδή, παρά την τυχαιοποίηση, η σύγκριση που χρησιμοποιήθηκε στη μετα-ανάλυση αφορούσε τη συγκεντρωτική αξιολόγηση και των τριών σκελών σε μία ανάλυση δεδομένων βάσει πρωτοκόλλου. Από τις 19 μελέτες ασθενών-μαρτύρων, έξι περιελάμβαναν μάρτυρες από τον γενικό πληθυσμό και δεκατρείς νοσοκομειακούς μάρτυρες. Σε τρεις μελέτες χρειάστηκε ο υπολογισμός των δεικτών συσχέτισης. Τα περιγραφικά χαρακτηριστικά των επιλέξιμων μελετών παρουσιάζονται στο Παράρτημα 2 (κοόρτης) και Παράρτημα 3 (ασθενών-μαρτύρων).

Πίνακας 2. Μελέτες που αποκλείστηκαν για ειδικούς λόγους.

Μελέτη	Τίτλος	Λόγος απόρριψης
Αποκλειόμενες μελέτες για λόγους αναφοράς		
Toniolo P (1989)	Calorie-providing nutrients and risk of breast cancer.	Αναφέρονται τα μέτρα εκτίμησης του μεγέθους του αποτελέσματος αλλά όχι η τιμή του παρατηρούμενου επιπέδου σημαντικότητας (p-value), τα διαστήματα εμπιστοσύνης κι οι συχνότητες που προκύπτουν από πίνακα συνάφειας 2 x 2.
Fortes C (2003)	The Protective Effect of the Mediterranean Diet on Lung Cancer.	Το άρθρο αυτό αναφέρει μία προστατευτική επίδραση έναντι του καρκίνου του πνεύμονα για αυτούς που χρησιμοποίησαν αποκλειστικά ελαιόλαδο συγκριτικά με αυτούς που χρησιμοποίησαν άλλα φυτικά έλαια. Επομένως, δεν υπήρχε κατηγοριοποίηση την αποκλειστικής χρήσης ελαιολάδου.
Samoli E (2010)	Mediterranean diet and upper aerodigestive tract cancer: the Greek segment of the Alcohol-Related Cancers and Genetic Susceptibility in Europe study.	Δε βρέθηκε καμμία αναφορά για τη χρήση ελαιολάδου σε όλο το άρθρο.
Belbaraka R (2013) & Boulaamane L (2011)	[Dietary risk factors of undifferentiated nasopharyngeal carcinoma: a case-control study].	Δεν αναφέρεται κανένα μέτρο εκτίμησης του μεγέθους του αποτελέσματος σχετικά με τη χρήση ελαιολάδου στη μαγειρική και τον κίνδυνο ανάπτυξης ρινοφαρυγγικού καρκινώματος. Η πληροφορία από το πόστερ των Boulaamane <i>et al.</i> αλληλοεπικαλύπτεται με την περίληψη του άρθρου των Belbaraka <i>et al.</i>
Μελέτες για χρήση ελαιολάδου σε συνδυασμό με άλλα θρεπτικά συστατικά		
Petridou E (2002)	The role of diet and specific micronutrients in the etiology of oral carcinoma.	Η μελέτη αυτή διερευνά τη συσχέτιση της κατανάλωσης πρόσθετων λιπών (συμπεριλαμβανομένου του ελαιολάδου) και του κινδύνου για στοματικό καρκίνωμα.
Wang J (2008)	Dietary fat, cooking fat, and breast cancer risk in a multiethnic population.	Η μελέτη αυτή διερευνά τη συσχέτιση της κατανάλωσης κραμβέλαιου και του κινδύνου για καρκίνο του μαστού.
Bessaoud F (2012)	Identification of dietary patterns using two statistical approaches and their association with breast cancer risk: a case-control study in Southern	Η μελέτη αυτή διερευνά τη συσχέτιση της κατανάλωσης ωμών λαχανικών και ελαιολάδου με τον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού.

	France.	
Mourouti N (2015)	Dietary patterns and breast cancer: a case-control study in women.	Η μελέτη αυτή διερευνά τη συσχέτιση της κατανάλωσης ψαριών και ελαιολάδου με τον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού.
Μελέτες όπου το ελαιόλαδο ήταν μέρος ενός σύνθετου διατροφικού σκορ/προτύπου		
Sieri S (2004)	Dietary Patterns and Risk of Breast Cancer in the ORDET Cohort.	Η μελέτη αυτή διερευνά τη συσχέτιση διαφόρων παραγόντων διατροφικών προτύπων (πχ. λαχανικών συμπεριλαμβανομένου του ελαιολάδου) με τον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού.
Sant M (2007)	Salad vegetables dietary pattern protects against HER-2-positive breast cancer: a prospective Italian study.	Η μελέτη αυτή διερευνά τη συσχέτιση διατροφικών προτύπων (λαχανικών συμπεριλαμβανομένου του ελαιολάδου) με τον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού.
Cottet V (2009)	Postmenopausal breast cancer risk and dietary patterns in the E3N-EPIC prospective cohort study.	Η μελέτη αυτή διερευνά τη συσχέτιση διατροφικών προτύπων (πχ. υγιές/μεσογειακό πρότυπο συμπεριλαμβανομένου του ελαιολάδου) με τον κίνδυνο για μετεμμηνοπαυσιακό καρκίνο του μαστού.
Karimi Z (2014)	Dietary patterns and breast cancer risk among women.	Η μελέτη αυτή διερευνά τη συσχέτιση διατροφικών προτύπων (πχ. υγιές/μη υγιές πρότυπο συμπεριλαμβανομένου του ελαιολάδου) με τον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού.
Castelló A (2014)	Spanish Mediterranean diet and other dietary patterns and breast cancer risk: case-control EpiGEICAM study.	Η μελέτη αυτή διερευνά τη συσχέτιση διατροφικών προτύπων (πχ. δυτικό/συνιστώμενο/μεσογειακό πρότυπο συμπεριλαμβανομένου του ελαιολάδου) με τον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού.
Castelló A (2017)	Adherence to the Western, Prudent and Mediterranean dietary patterns and breast cancer risk: MCC-Spain study.	Η μελέτη αυτή διερευνά τη συσχέτιση διατροφικών προτύπων (πχ. δυτικό/συνιστώμενο/μεσογειακό πρότυπο συμπεριλαμβανομένου του ελαιολάδου) με τον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού.
Heidari Z (2018)	Dietary patterns and breast cancer risk among Iranian women: A case-control study.	Η μελέτη αυτή διερευνά τη συσχέτιση διατροφικών προτύπων (πχ. υγιές/μη υγιές πρότυπο συμπεριλαμβανομένου του ελαιολάδου) με τον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού.
Συνέδρια/συμπόσια/εκθέσεις συναίνεσης		
Willett WC (1997)	Symposium: Diet, Anthropometry and Breast Cancer: Integration of Experimental and	Το άρθρο αυτό παρουσιάζεται ως μέρος του συμπόσιου “Diet, Anthropometry and Breast Cancer: Integration of Experimental and Epidemiologic Approaches”.

	Epidemiologic Approaches	
Assman G (1997)	International consensus statement on olive oil and the Mediterranean diet: implications for health in Europe. The Olive Oil and the Mediterranean Diet Panel.	Το άρθρο αυτό αντιπροσωπεύει μια έκθεση συναίνεσης για την υγεία σχετικά με το ελαιόλαδο και τη μεσογειακή διατροφή η οποία ήταν το αποτέλεσμα μίας συνάντησης που επιτεύχθηκε μετά από μια συνεδρίαση που συγκλήθηκε από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή στο Ιταλικό Εθνικό Συμβούλιο Έρευνας στη Ρώμη το 1997. Πιθανές επιλέξιμες μελέτες για την επίπτωση του καρκίνου έχουν ήδη ελεγχθεί και συμπεριληφθεί κατάλληλα στη μετα-ανάλυση.
Kim TJ (2002)	Report from a symposium on diet and breast cancer.	Το άρθρο αντιπροσωπεύει μια έκθεση από το συμπόσιο για τη διατροφή και τον καρκίνο του μαστού που συγχρηματοδοτήθηκε το 2001 από το Κέντρο Πρόληψης Καρκίνου του Χάρβαρντ και το Πρόγραμμα Επιδημιολογίας Καρκίνου του Κέντρου Καρκίνου Dana-Farber. Οι πιθανές επιλέξιμες μελέτες σχετικά με τη συσχέτιση της κατανάλωσης ελαιολάδου και του κινδύνου για καρκίνο του μαστού έχουν ήδη εξεταστεί και συμπεριληφθεί κατάλληλα στη μετα-ανάλυση.
Perez-Jimenez F (2005)	International conference on the healthy effect of virgin olive oil.	Αυτή η έκθεση συνοψίζει τα ευρήματα που παρουσιάστηκαν σε ένα Διεθνές Συνέδριο. Επικεντρώνεται κυρίως στις μηχανιστικές πτυχές του ευεργετικού ρόλου του παρθένου ελαιολάδου στην πρόληψη και την πρόοδο του καρκίνου.
McKeown PP (2009)	Session 4: CVD, diabetes and cancer Evidence for the use of the Mediterranean diet in patients with CHD: Symposium on 'Dietary management of disease'	Αυτό το άρθρο αναφέρει τα αποτελέσματα του συμποσίου με τίτλο 'Dietary management of disease' και πραγματοποιήθηκε ως Συνάντηση της Εταιρείας Διατροφής, που φιλοξενήθηκε από το Ιρλανδικό Τμήμα, πραγματοποιήθηκε στο Queen's University Belfast στις 17-19 Ιουνίου 2009.
Visioli F (2018)	Olive oil and prevention of chronic diseases: summary of an International conference	Αυτό το άρθρο συζητά και συνοψίζει τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τις επιπτώσεις της κατανάλωσης ελαιολάδου στην ανθρώπινη υγεία τα οποία προέρχονται από ένα Διεθνές Συνέδριο που πραγματοποιήθηκε από το Διεθνές Συμβούλιο Ελαιολάδου το 2018. Οι πιθανές επιλέξιμες μελέτες για την επίπτωση του καρκίνου έχουν ήδη ελεγχθεί και συμπεριληφθεί κατάλληλα στη μετα-ανάλυση.
Gaforio JJ (2019)	Virgin Olive Oil and	Αυτό το άρθρο παρέχει μια σύνοψη των

	Health: Summary of the III International Conference on Virgin Olive Oil and Health Consensus Report, JAEN (Spain) 2018	πορισμάτων της Διεθνούς Διάσκεψης III για το Παρθένο Ελαιόλαδο και την Υπεύθυνη Έκθεση για την Υγεία που πραγματοποιήθηκε στην Ισπανία το 2018. Πιθανές επιλέξιμες μελέτες για την επίπτωση του καρκίνου έχουν ήδη ελεγχθεί και συμπεριληφθεί κατάλληλα στη μετα-ανάλυση.
Σχολιασμοί		
Fortes C (1995)	Re: Consumption of olive oil and specific food groups in relation to breast cancer risk in Greece.	Το άρθρο βασίζεται στο σχολιασμό των αποτελεσμάτων της συμπεριληφθείσας επιλέξιμης μελέτης των Trichoroulou <i>et al.</i> (1995).
Gerber M (1995)	Re: Consumption of olive oil and specific food groups in relation to breast cancer risk in Greece.	Το άρθρο βασίζεται στο σχολιασμό των αποτελεσμάτων της συμπεριληφθείσας επιλέξιμης μελέτης των Trichoroulou <i>et al.</i> (1995).
Katz MH (2015)	Can Diet Prevent Breast Cancer?	Το άρθρο βασίζεται στο σχολιασμό των αποτελεσμάτων της συμπεριληφθείσας επιλέξιμης μελέτης των Toledo <i>et al.</i> (2015).
Wise J (2015)	Reduced breast cancer risk seen with Mediterranean diet and added olive oil.	Το άρθρο βασίζεται στο σχολιασμό των αποτελεσμάτων της συμπεριληφθείσας επιλέξιμης μελέτης των Toledo <i>et al.</i> (2015).
No authors (2015)	High olive oil consumption linked to lower breast cancer risk.	Το άρθρο βασίζεται στο σχολιασμό των αποτελεσμάτων της συμπεριληφθείσας επιλέξιμης μελέτης των Toledo <i>et al.</i> (2015).
Hoffmann G (2016)	Mediterranean diet supplemented with extra virgin olive oil reduces the incidence of invasive breast cancer in a randomised controlled trial.	Το άρθρο βασίζεται στο σχολιασμό των αποτελεσμάτων της συμπεριληφθείσας επιλέξιμης μελέτης των Toledo <i>et al.</i> (2015).
Mourouti N (2016)	The beneficial effect of a Mediterranean diet supplemented with extra virgin olive oil in the primary prevention of breast cancer among women at high cardiovascular risk in the PREDIMED Trial.	Το άρθρο βασίζεται στο σχολιασμό των αποτελεσμάτων της συμπεριληφθείσας επιλέξιμης μελέτης των Toledo <i>et al.</i> (2015).

Γ2 Μετα-ανάλυση

Γ2.1 Ολικός καρκίνος

Σύμφωνα με την ευρύτερη μετα-ανάλυση 45 επιλέξιμων μελετών, οι συμμετέχοντες στην υψηλότερη κατηγορία πρόσληψης ελαιολάδου εμφάνισαν 31% μικρότερη πιθανότητα να αναπτύξουν οποιονδήποτε τύπο καρκίνου (RR=0.69, 95% CI: 0.62-0.77).

Γ2.2 Καρκίνος του μαστού

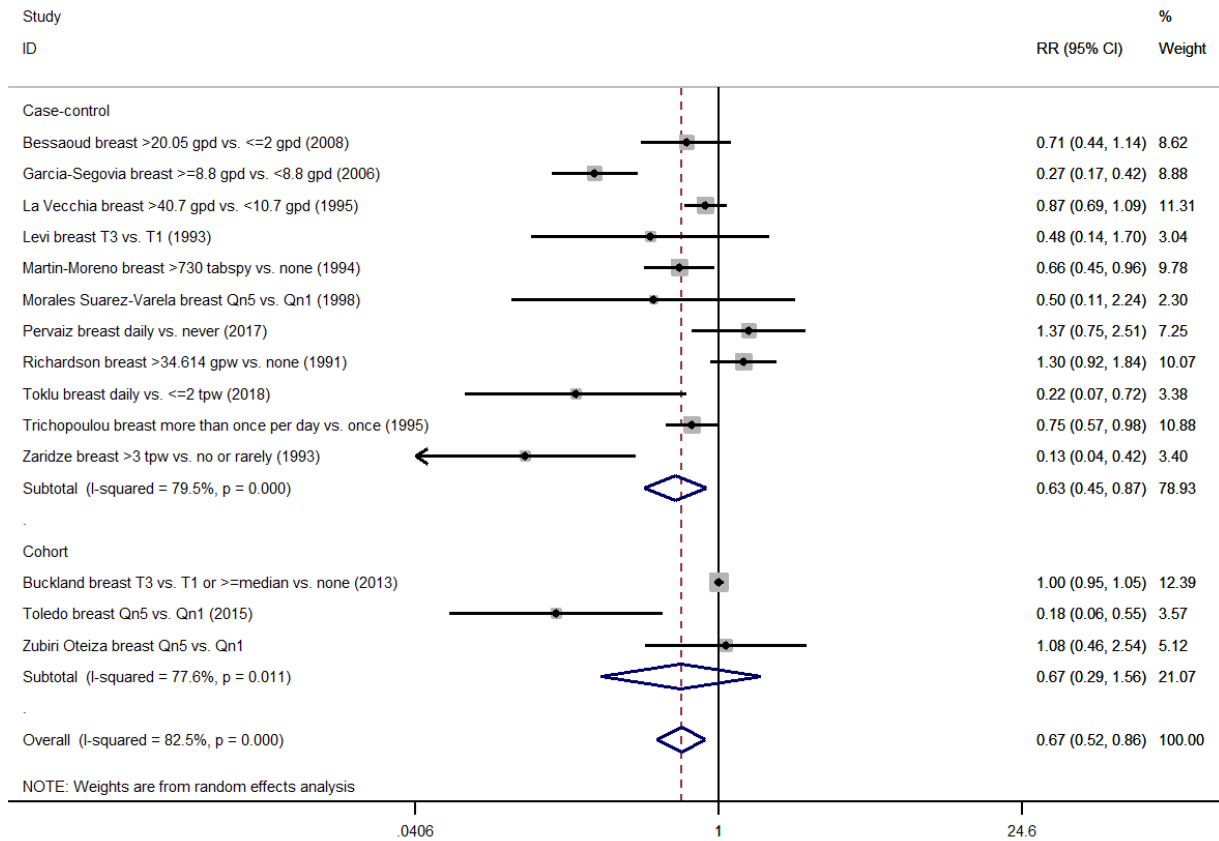
Όσον αφορά τον καρκίνο του μαστού, αναλύθηκαν συγκεντρωτικά 14 μελέτες εκ των οποίων οι 11 ήταν μελέτες ασθενών-μαρτύρων (6,008 ασθενείς και 7,970 μάρτυρες) και οι τρεις ήταν μελέτες κοόρτης (10,313 περιπτώσεις καρκίνου σε ένα σύνολο κοόρτης 347,278). Η συνθετική ανάλυση έδειξε την προστατευτική επίδραση της μεγαλύτερης κατανάλωσης ελαιολάδου συγκριτικά με τη μικρότερη (RR=0.67, 95% CI 0.52-0.86) (Πίνακας 3, Εικόνα 3).

Πίνακας 3. Αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης που εξετάζει τη συσχέτιση μεταξύ της υψηλότερης κατανάλωσης ελαιολάδου και της επίπτωσης καρκίνου του μαστού. Με έντονους χαρακτήρες υποδηλώνονται οι στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις.

Καρκίνος του μαστού	n [§]	RR (95% CI)	I ² , p
Συγκεντρωτική ανάλυση	14	0.67 (0.52-0.86)	82.5%, <0.001
Υποομάδες βάσει σχεδιασμού μελέτης			
<i>Ασθενών-μαρτύρων</i>	11	0.63 (0.45-0.87)	79.5%, <0.001
<i>Κοόρτης</i>	3	0.67 (0.29-1.56)	77.6%, 0.011
Υποομάδες βάσει γεωγραφικής περιοχής			
<i>Μεσογειακές</i>	11	0.67 (0.49-0.92)	78.5%, <0.001
<i>Μεικτές Μεσογειακές</i>	1	1.00 (0.95-1.05)	Δ/Ε
<i>Μη Μεσογειακές</i>	2	0.25 (0.07-0.89)	55.9%, 0.132
Υποομάδες βάσει βαθμού προσαρμογής			
<i>Προσαρμογή</i>	11	0.71 (0.55-0.92)	84.9%, <0.001
<i>Μη προσαρμογή</i>	3	0.36 (0.17-0.75)	0.0%, 0.590
Υποομάδες βάσει ποιότητας μελέτης			
<i>Χαμηλή (NOS 1-3)</i>	0	-	
<i>Ενδιάμεση (NOS 4-6)</i>	6	0.34 (0.17-0.70)	57.5%, 0.038
<i>Υψηλή (NOS 7-9)</i>	8	0.80 (0.62-1.02)	84.9%, <0.001

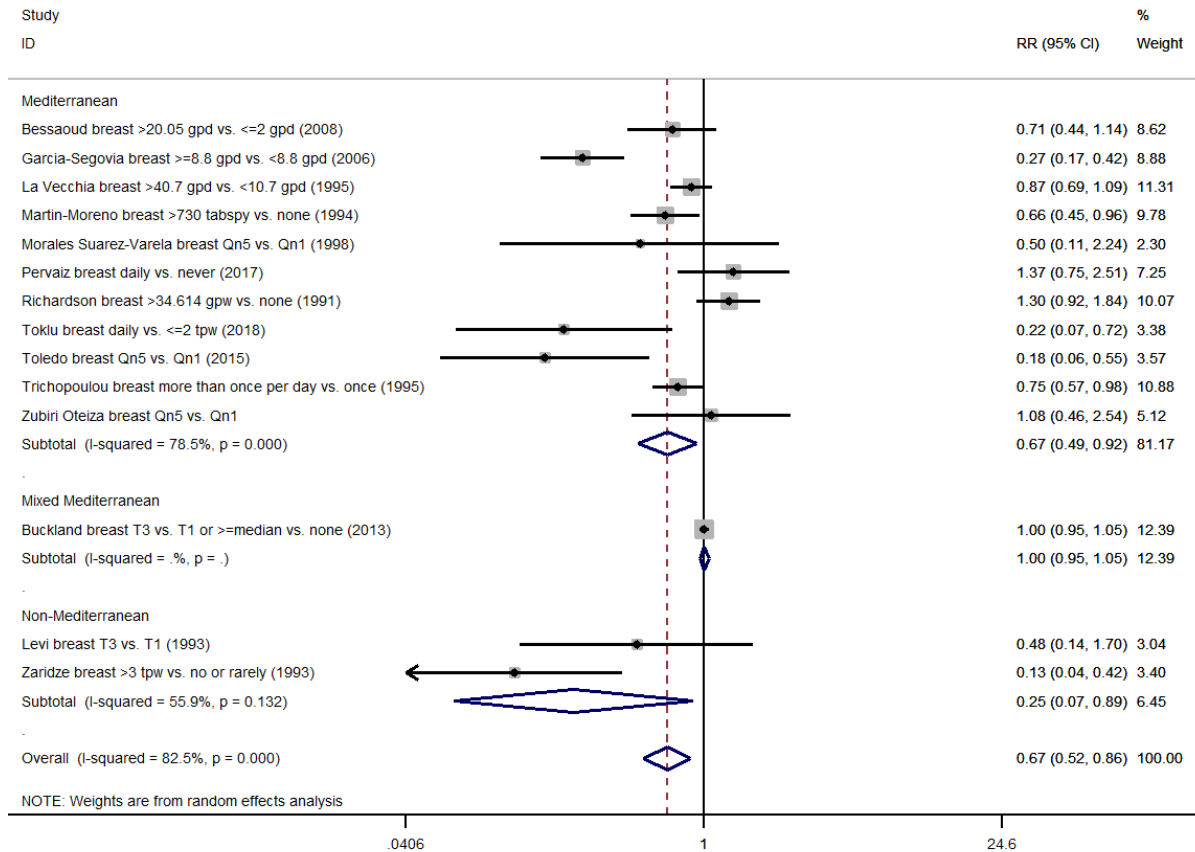
[§]αριθμός υπομελετών, Δ/Ε: δεν εφαρμόζεται

Τα ωφέλιμα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν επίσης στις μελέτες ασθενών-μαρτύρων (RR=0.63, 95% CI: 0.45-0.87) αλλά όχι κούρτης (Εικόνα 3).



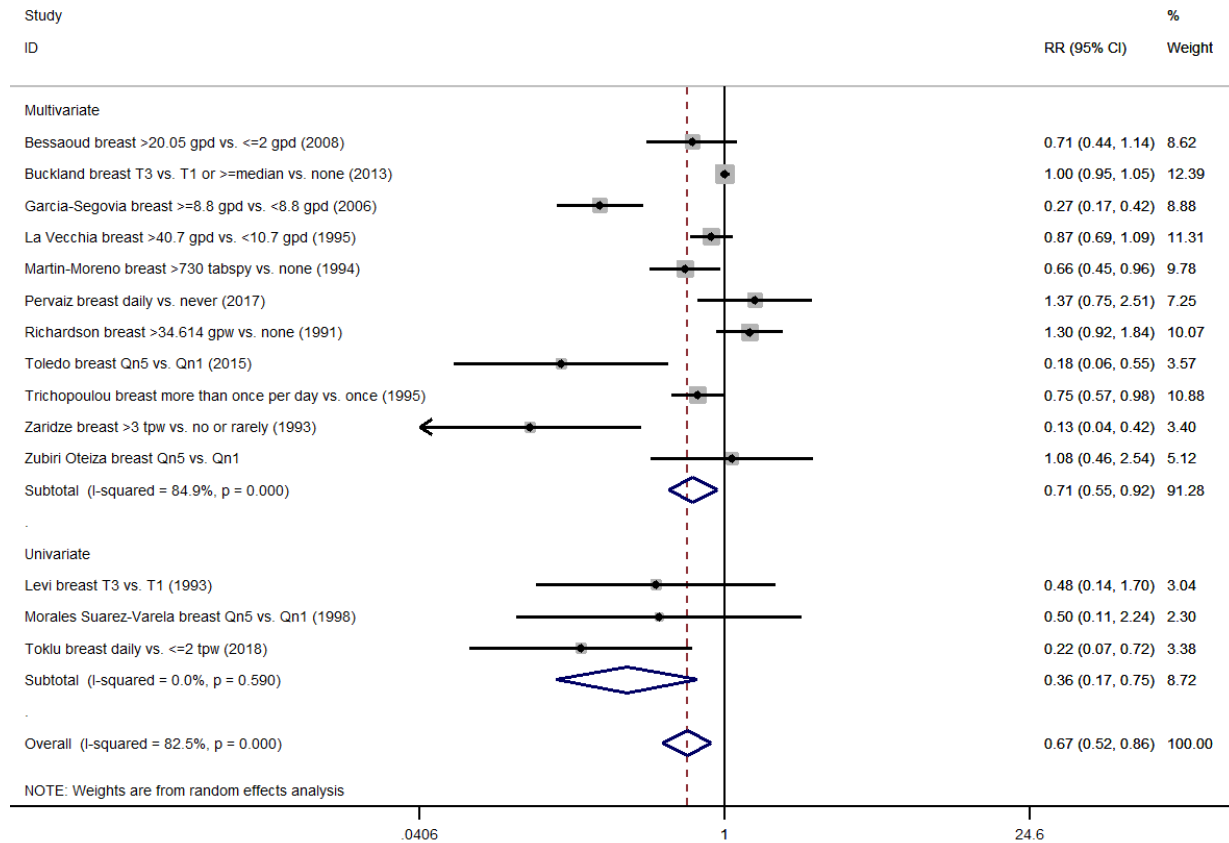
Εικόνα 3. Δενδρόγραμμα που παρουσιάζει τη συσχέτιση μεταξύ υψηλότερης κατανάλωσης ελαιολάδου και επίπτωσης καρκίνου του μαστού. Εκτός από τη συγκεντρωτική ανάλυση, απεικονίζονται κι οι υποαναλύσεις βάσει του σχεδιασμού των μελετών.

Συγκριτικά με τη χαμηλή πρόσληψη, η υψηλή κατανάλωση ελαιολάδου συσχετίστηκε με μείωση του κινδύνου για καρκίνο του μαστού στους Μεσογειακούς (RR=0.67, 95%CI: 0.49-0.92) αλλά και μη Μεσογειακούς πληθυσμούς (RR=0.25, 95%CI: 0.07-0.89). Η μοναδική μελέτη σε μεικτούς πληθυσμούς ανέφερε μηδενική συσχέτιση (Εικόνα 4).



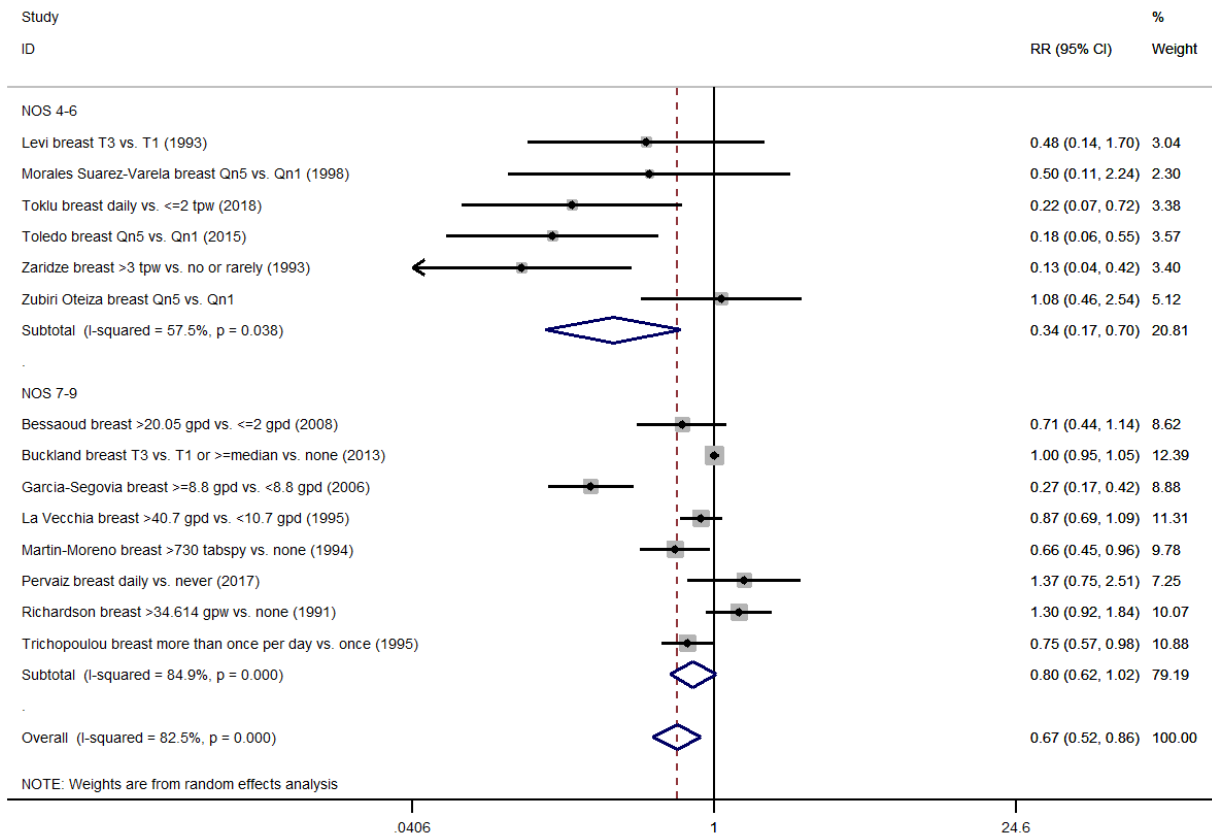
Εικόνα 4. Δενδρόγραμμα που παρουσιάζει τη συσχέτιση μεταξύ υψηλότερης κατανάλωσης ελαιολάδου και επίπτωσης καρκίνου του μαστού. Εκτός από τη συγκεντρωτική ανάλυση, απεικονίζονται κι οι υποαναλύσεις βάσει της γεωγραφικής περιοχής όπου διεξήχθησαν οι μελέτες.

Ο εκτιμώμενος μειωμένος κίνδυνος διατηρήθηκε τόσο στις προσαρμοσμένες όσο και στις μη προσαρμοσμένες αναλύσεις (RR=0.71, 95%CI: 0.55-0.92 και RR=0.36, 95%CI: 0.17-0.75 αντίστοιχα) (Εικόνα 5).



Εικόνα 5. Δενδρόγραμμα που παρουσιάζει τη συσχέτιση μεταξύ υψηλότερης κατανάλωσης ελαιολάδου και επίπτωσης καρκίνου του μαστού. Εκτός από τη συγκεντρωτική ανάλυση, απεικονίζονται κι οι υποαναλύσεις βάσει του βαθμού προσαρμογής των μελετών.

Μελέτες ενδιάμεσης ποιότητας συνδέονταν με σημαντικά μικρότερη πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου του μαστού (RR=0.34, 95%CI: 0.17-0.70), ενώ τα αποτελέσματα για τις υψηλής ποιότητας μελέτες ήταν οριακά (RR=0.80, 95%CI: 0.62-1.02) (Εικόνα 6).



Εικόνα 6. Δενδρόγραμμα που παρουσιάζει τη συσχέτιση μεταξύ υψηλότερης κατανάλωσης ελαιολάδου και επίπτωσης καρκίνου του μαστού. Εκτός από τη συγκεντρωτική ανάλυση, απεικονίζονται κι οι υποαναλύσεις βάσει της ποιότητας των μελετών.

Γ2.3 Καρκίνοι του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος

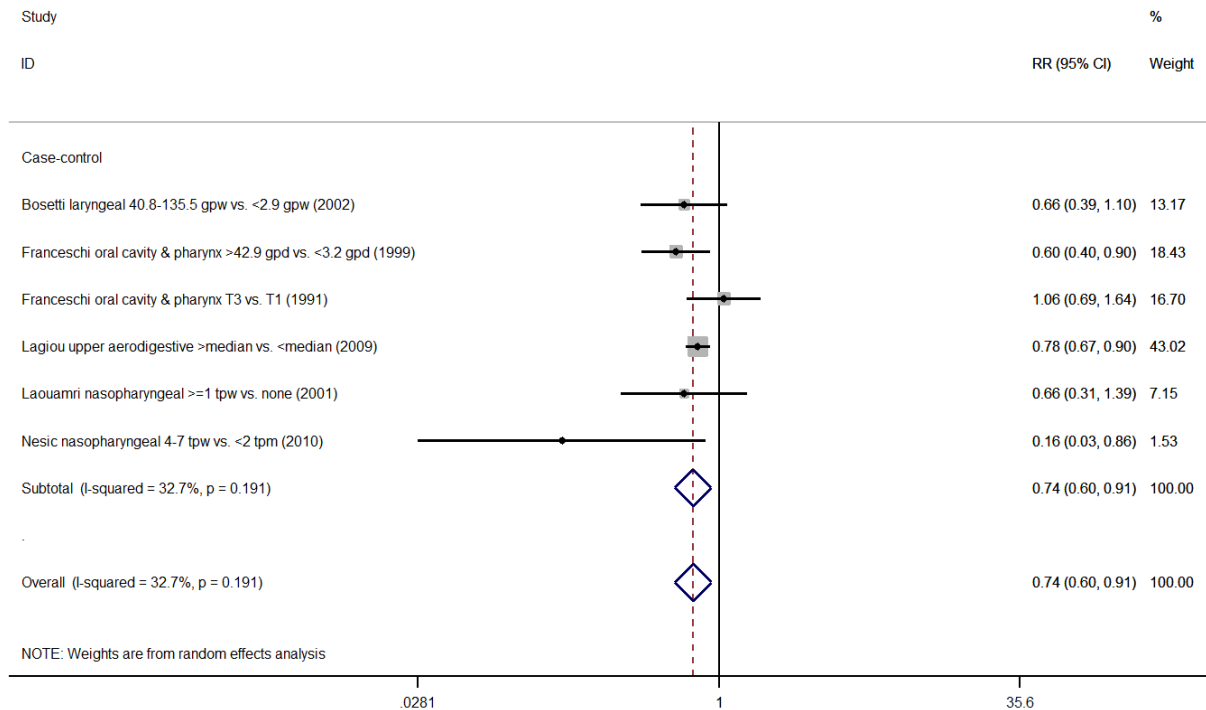
Οι ωφέλιμες επιδράσεις του ελαιολάδου παρατηρήθηκαν και στην περίπτωση του ανώτερου αναπνευστικού (RR=0.74, 95% CI: 0.60-0.91) (Πίνακας 4, Εικόνα 7), όπου και οι έξι μελέτες ήταν ασθενών-μαρτύρων (3,525 ασθενείς και 5,641 μάρτυρες) (Εικόνα 7).

Πίνακας 4. Αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης που εξετάζει τη συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης ελαιολάδου και της επίπτωσης καρκίνων του ανώτερου αναπνευστικού. Με έντονους χαρακτήρες υποδηλώνονται οι στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις.

Καρκίνοι του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	n [§]	RR (95% CI)	I ² , p
Συγκεντρωτική ανάλυση	6	0.74 (0.60-0.91)	32.7%, 0.191
Υποομάδες βάσει σχεδιασμού μελέτης			
<i>Ασθενών-μαρτύρων</i>	6	0.74 (0.60-0.91)	32.7%, 0.191
<i>Κοόρτης</i>	0	-	
Υποομάδες βάσει γεωγραφικής περιοχής			
<i>Μεσογειακές</i>	3	0.76 (0.51-1.13)	45.8%, 0.158
<i>Μεικτές Μεσογειακές</i>	2	0.77 (0.67-0.89)	0.0%, 0.540
<i>Μη Μεσογειακές</i>	1	0.16 (0.03-0.86)	Δ/Ε
Υποομάδες βάσει βαθμού προσαρμογής			
<i>Προσαρμογή</i>	3	0.75 (0.66-0.86)	0.0%, 0.433
<i>Μη προσαρμογή</i>	3	0.67 (0.31-1.44)	61.8%, 0.073
Υποομάδες βάσει τοποθεσίας όγκου			
<i>Λάρυγγας</i>	1	0.66 (0.39-1.10)	Δ/Ε
<i>Ρινοφάρυγγας</i>	2	0.40 (0.10-1.54)	56.9%, 0.128
<i>Στοματική κοιλότητα/φάρυγγας</i>	2	0.79 (0.45-1.39)	71.6%, 0.061
<i>Ανώτερο αναπνευστικό, οποιαδήποτε τοποθεσία</i>	1	0.78 (0.67-0.90)	Δ/Ε
Υποομάδες βάσει ποιότητας μελέτης			
<i>Χαμηλή (NOS 1-3)</i>	0	-	
<i>Ενδιάμεση (NOS 4-6)</i>	2	0.93 (0.61-1.41)	13.6%, 0.282
<i>Υψηλή (NOS 7-9)</i>	4	0.68 (0.52-0.89)	39.0%, 0.178

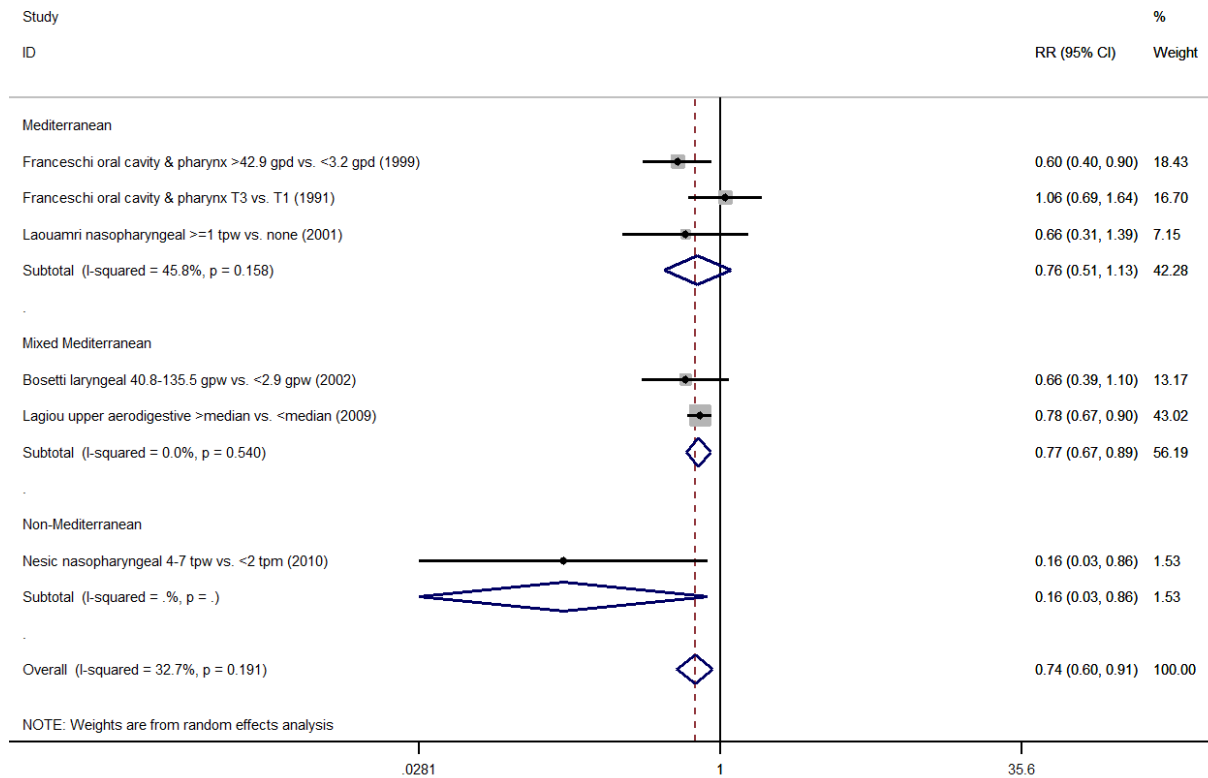
[§]αριθμός υπομελετών, Δ/Ε: δεν εφαρμόζεται

Πρέπει να σημειωθεί πως από τη μελέτη των Laouamri *et al.* για τον κίνδυνο ρινοφαρυγγικού καρκίνου που περιελάμβανε διάφορες εναλλακτικές αναλύσεις (Laouamri *et al.*, 2001), χρησιμοποιήθηκαν μόνο τα δεδομένα από τη χρήση του ελαιολάδου στη μαγειρική για περισσότερο από 20 χρόνια (≥ 1 tpw) έναντι των αποτελεσμάτων για τη μηδενική πρόσληψη.



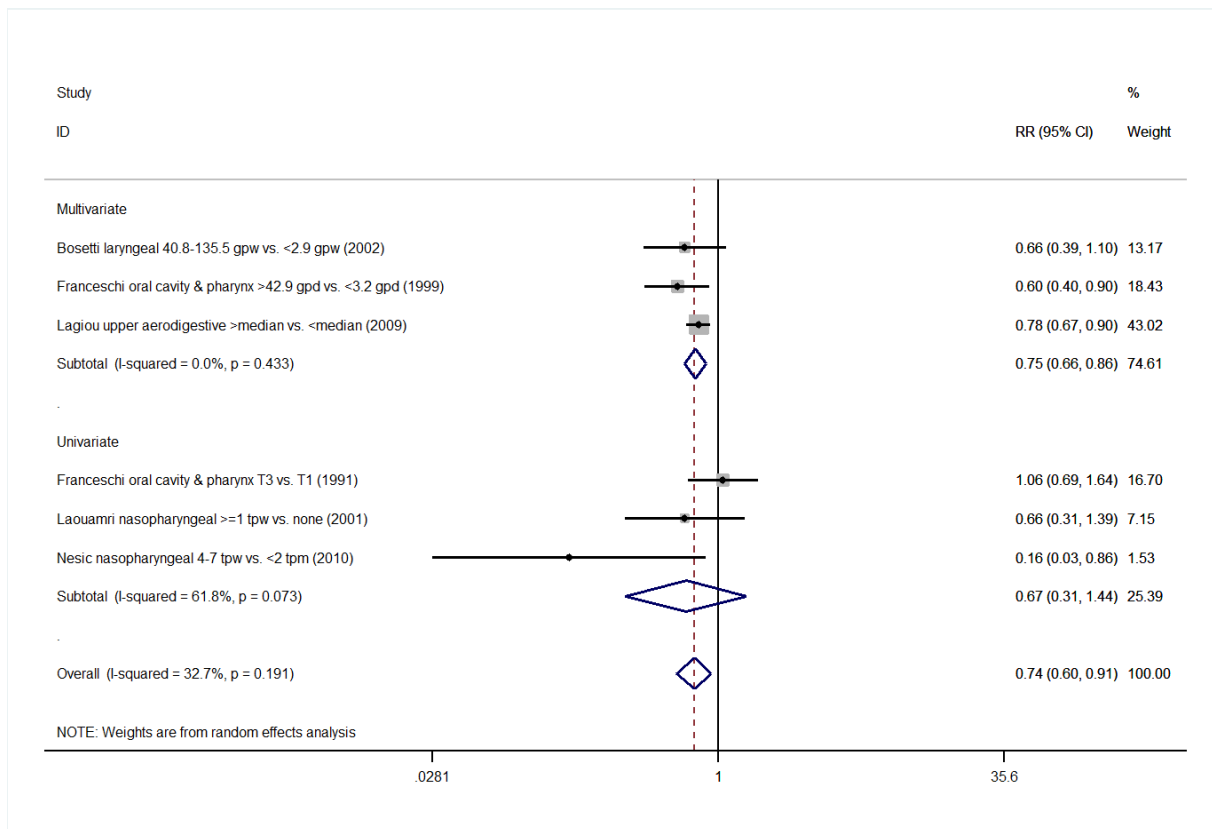
Εικόνα 7. Δενδρόγραμμα που παρουσιάζει τη συσχέτιση μεταξύ υψηλότερης κατανάλωσης ελαιολάδου και επίπτωσης καρκίνων του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος. Εκτός από τη συγκεντρωτική ανάλυση, απεικονίζονται κι οι υποαναλύσεις βάσει του σχεδιασμού των μελετών.

Έπειτα, στις μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε Μεσογειακές και μη Μεσογειακές χώρες (μεικτής προέλευσης) τα άτομα που κατανάλωσαν μεγαλύτερη ποσότητα ελαιολάδου επωφελήθηκαν περισσότερο παρουσιάζοντας 33% χαμηλότερο κίνδυνο για ανάπτυξη καρκίνου του ανώτερου αναπνευστικού (RR=0.77, 95%CI: 0.67-0.89), ενώ σημαντικό προστατευτικό ρόλο έδειξε κι η μελέτη που διεξήχθη στη Σερβία από τους Nešić *et al.* (RR=0.16, 95%CI: 0.03-0.86) (Εικόνα 8).

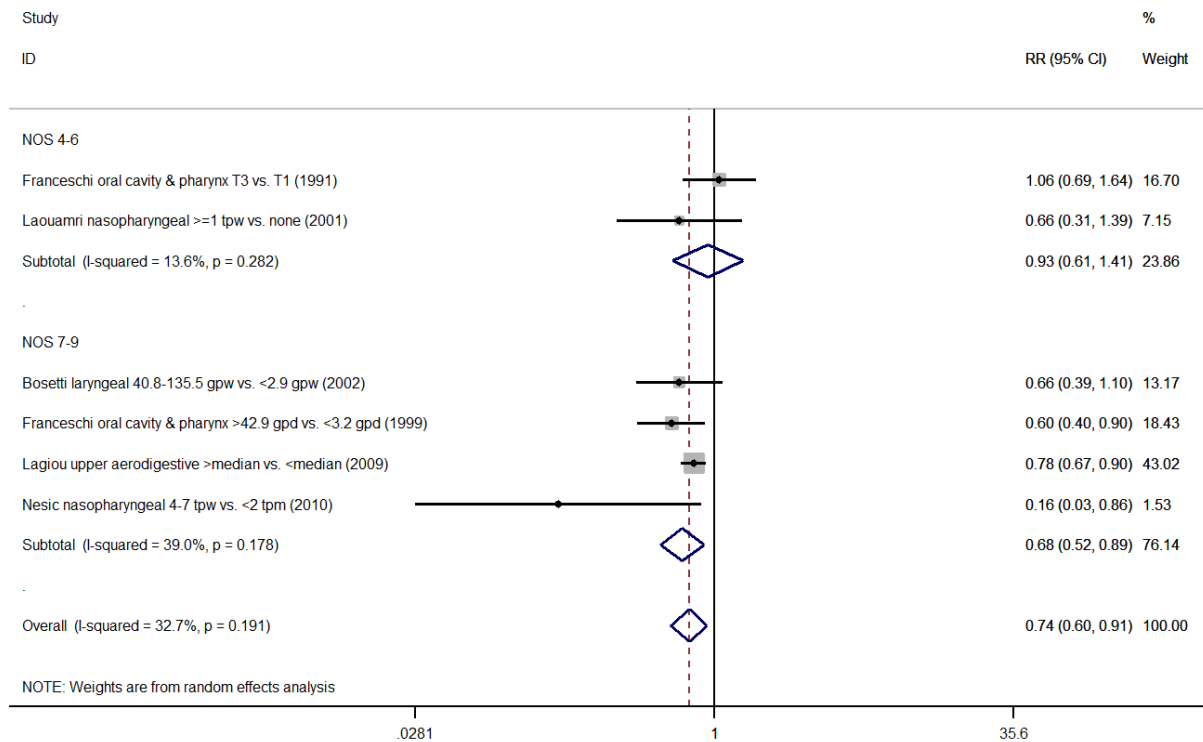


Εικόνα 8. Δενδρόγραμμα που παρουσιάζει τη συσχέτιση μεταξύ υψηλότερης κατανάλωσης ελαιολάδου και επίπτωσης καρκίνων του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος. Εκτός από τη συγκεντρωτική ανάλυση, απεικονίζονται κι οι υποαναλύσεις βάσει της γεωγραφικής περιοχής όπου διεξήχθησαν οι μελέτες.

Στατιστικά σημαντική μείωση του κινδύνου εμφανίστηκε και για τις μελέτες με πολυμεταβλητά μοντέλα στην ανάλυση (RR=0.75, 95%CI: 0.66-0.86) (Εικόνα 9), αλλά και για αυτές με υψηλή βαθμολογία κατά NOS (RR=0.68, 95%CI: 0.52-0.89) (Εικόνα 10).

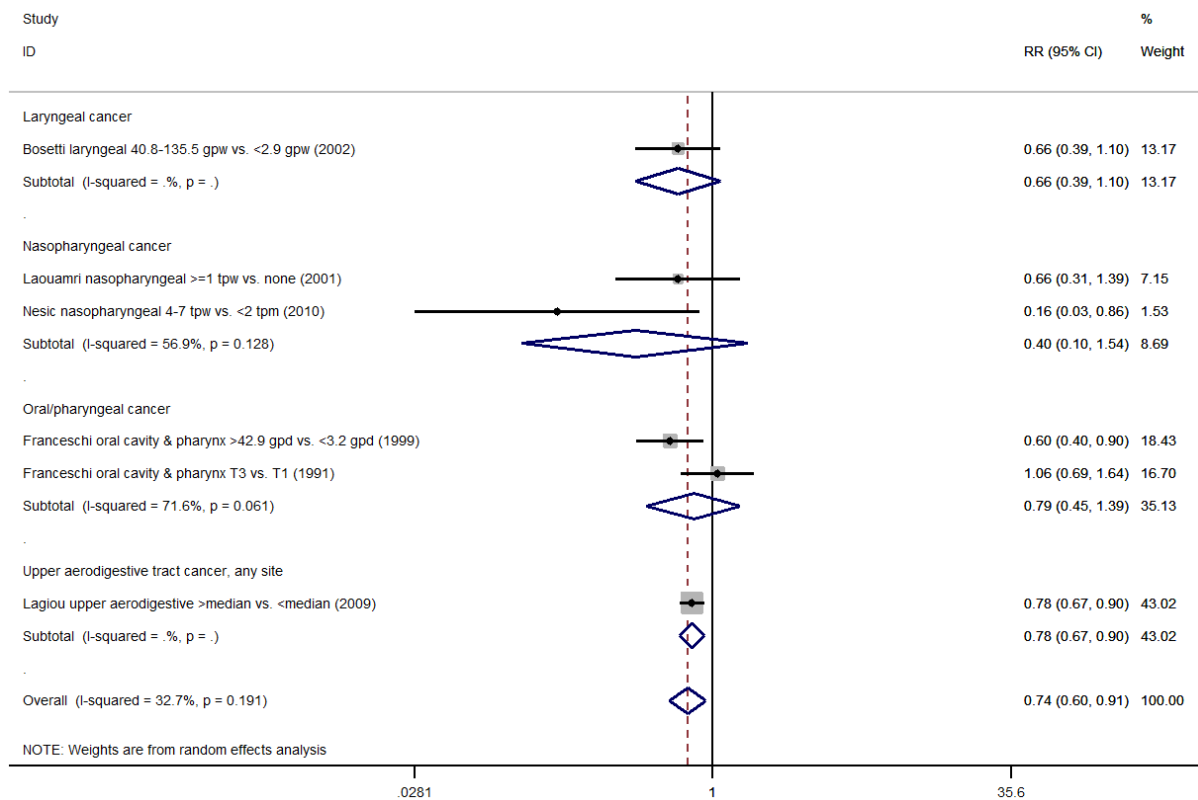


Εικόνα 9. Δενδρόγραμμα που παρουσιάζει τη συσχέτιση μεταξύ υψηλότερης κατανάλωσης ελαιολάδου και επίπτωσης καρκίνων του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος. Εκτός από τη συγκεντρωτική ανάλυση, απεικονίζονται κι οι υποαναλύσεις βάσει του βαθμού προσαρμογής των μελετών.



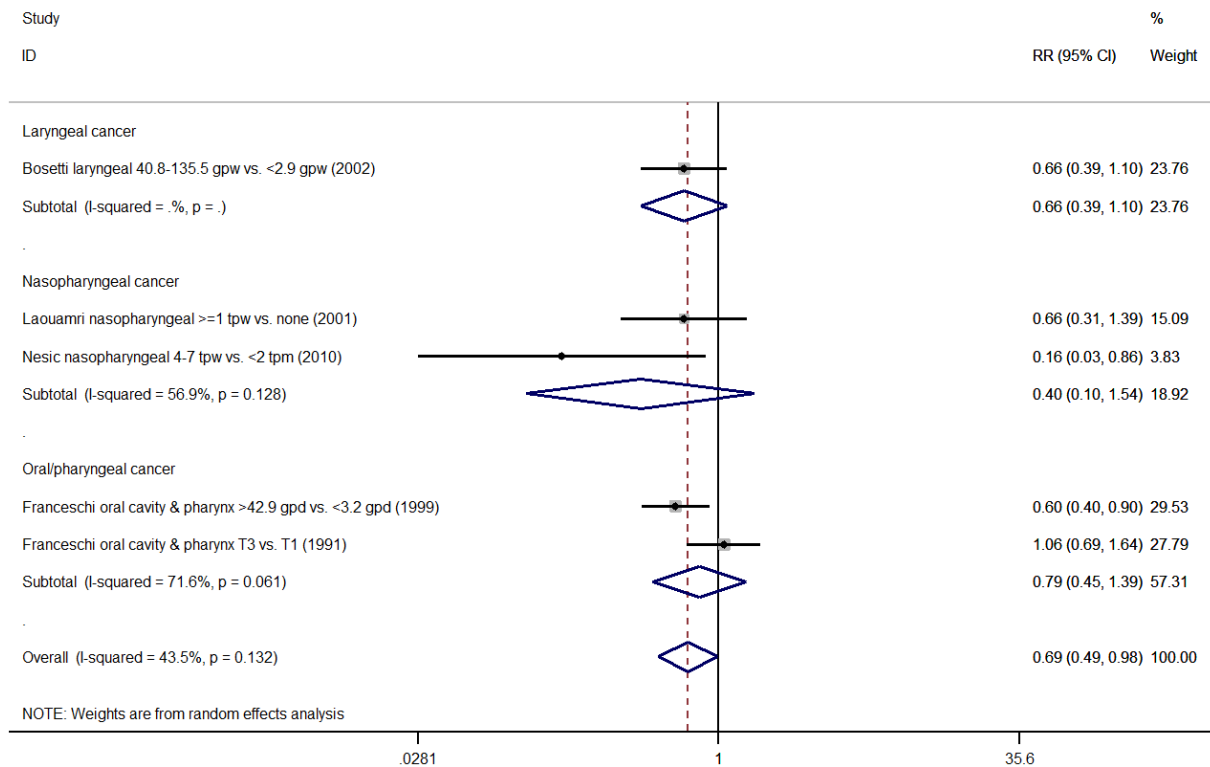
Εικόνα 10. Δενδρόγραμμα που παρουσιάζει τη συσχέτιση μεταξύ υψηλότερης κατανάλωσης ελαιολάδου και επίπτωσης καρκίνων του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος. Εκτός από τη συγκεντρωτική ανάλυση, απεικονίζονται κι οι υποαναλύσεις βάσει της ποιότητας των μελετών.

Στην επιπρόσθετη ανάλυση υποομάδων με βάση την τοποθεσία των όγκων δεν επετεύχθη σημαντικότητα για τον καρκίνο του λάρυγγα, του ρινοφάρυγγα και της στοματικής κοιλότητας/φάρυγγα (Εικόνα 11).



Εικόνα 11. Δενδρόγραμμα που παρουσιάζει τη συσχέτιση μεταξύ υψηλότερης κατανάλωσης ελαιολάδου και επίπτωσης καρκίνων του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος. Εκτός από τη συγκεντρωτική ανάλυση, απεικονίζονται κι οι υποαναλύσεις βάσει των επιμέρους όγκων.

Παρ'όλα αυτά, όταν εξαιρέθηκε η μελέτη που περιείχε και περιστατικά οισοφαγικού καρκίνου (Lagiou, Talamini, *et al.*, 2009) μέσω μιας ανάλυσης ευαισθησίας, ο συγκεντρωτικός δείκτης για τους προαναφερθέντες καρκίνους αποκάλυψε μείωση της επίπτωσης κατά 31% για τους συμμετέχοντες που καταλάωναν περισσότερο ελαιόλαδο συγκριτικά με αυτούς που είχαν χαμηλότερη πρόσληψη (RR=0.69, 95%CI: 0.49-0.98) (Εικόνα 12).



Εικόνα 12. Δενδρόγραμμα που παρουσιάζει τη συσχέτιση μεταξύ υψηλότερης κατανάλωσης ελαιολάδου και επίπτωσης καρκίνων του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος αποκλείοντας τη μελέτη με περιστατικά οισοφαγικού καρκίνου μέσω μιας ανάλυσης ευαισθησίας.

Γ3 Ποιοτική σύνθεση

Γ3.1 Καρκίνος των ωοθηκών και του πνεύμονα

Η μοναδική μελέτη για επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών από τους Bosetti *et al.* με 1,031 περιστατικά και 2,411 μάρτυρες που διεξήχθη στην Ιταλία κατέδειξε προστατευτικό ρόλο για το ελαιόλαδο (RR=0.68, 95%CI: 0.50-0.93) (C Bosetti *et al.*, 2002). Αντιθέτως τα αποτελέσματα της μελέτης κούρτης των Gnagnarella *et al.* (178 περιπτώσεις καρκίνου σε ένα μέγεθος κούρτης 4,336 ατόμων) στη βόρεια Ιταλία για τον καρκίνο του πνεύμονα δεν αποδείχθηκαν στατιστικώς σημαντικά (RR=0.64, 95%CI: 0.39-1.04) (Gnagnarella *et al.*, 2013).

Γ3.2 Αύξηση ημερήσιας κατανάλωσης ελαιολάδου

Αξίζει να σημειωθεί πως αύξηση της κατανάλωσης ελαιολάδου κατά ένα (García-Segovia *et al.*, 2006), 13 (Demetriou *et al.*, 2012) και 30 gpd (La Vecchia *et al.*, 1995) συσχετίστηκε με σημαντική μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Παρομοίως, επιπρόσθετη κατανάλωση 30 gpd οδήγησε σε μείωση του κινδύνου για καρκίνο της στοματικής κοιλότητας και του φάρυγγα κατά 30% (RR=0.70, 95%CI: 0.5-0.8) (Franceschi *et al.*, 1999) (Πίνακας 5).

Πίνακας 5. Αποτελέσματα επιλέξιμων μελετών για την επίδραση της αύξησης της ημερήσιας κατανάλωσης ελαιολάδου στον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού, της στοματικής κοιλότητας και του φάρυγγα.

	Τύπος καρκίνου	Αυξανόμενη πρόσληψη ελαιολάδου (gpd)	RR (95%CI)
Garcia-Segovia <i>et al.</i>	Μαστός	1	0.97 (0.96-0.98)
Demetriou <i>et al.</i>		13*	0.76 (0.59-0.97)
La Vecchia <i>et al.</i>		30	0.89 (0.81-0.99)
Franceschi <i>et al.</i>	Στοματική κοιλότητα & φάρυγγας	30	0.7 (0.5-0.8)

*υπολογιζόμενη ως μία κουταλιά (μερίδα)/ημέρα

Γ4 Μετα-παλινδρόμηση

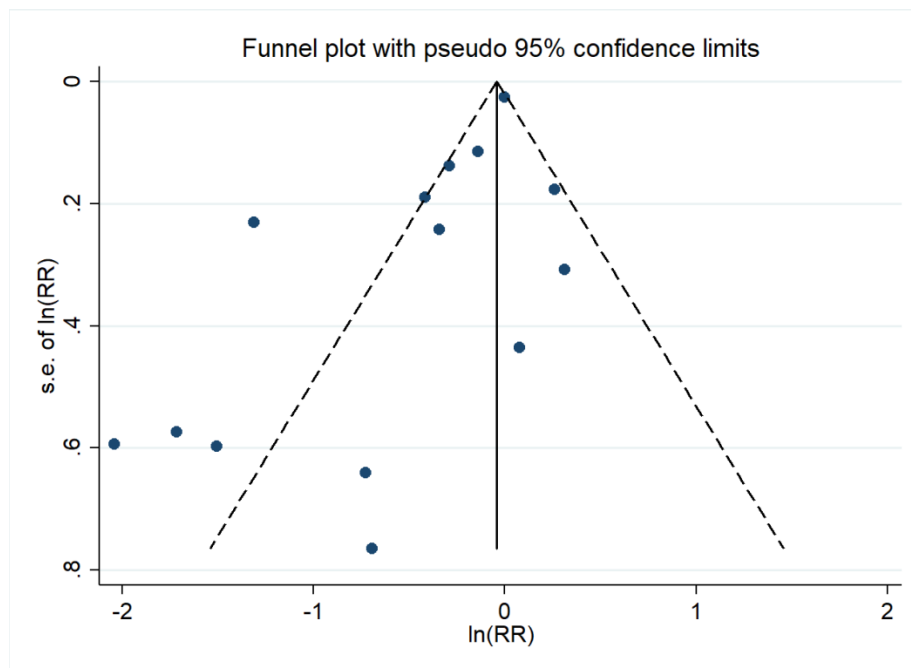
Ανάλυση μετα-παλινδρόμησης πραγματοποιήθηκε μόνο για τον καρκίνο του μαστού που περιελάμβανε πάνω από 10 επιμέρους μελέτες. Το έτος δημοσίευσης δεν φάνηκε να επηρεάζει τη μείωση της επίπτωσης του καρκίνου του μαστού από την υψηλότερη κατανάλωση ελαιολάδου (exponentiated coefficient=1.00, 95%CI: 0.95-1.04), ενώ η μέση ηλικία δεν μπορούσε να αξιολογηθεί καθώς από τις 14 επιλέξιμες μελέτες στις 5 δε γινόταν καμία αναφορά για τη μέση ηλικία των συμμετεχόντων.

Γ5 Αξιολόγηση της ποιότητας των μελετών και της ύπαρξης συστηματικού σφάλματος

Τα αποτελέσματα από την αξιολόγηση της ποιότητας μεμονωμένων μελετών παρουσιάζονται στο Παράρτημα 4 (μελέτες κοόρτης) και στο Παράρτημα 5 (ασθενών μαρτύρων). Στην περίπτωση των μελετών κοόρτης, η ποιότητα διακυβεύτηκε κυρίως από το γεγονός ότι, ως επί το πλείστον, χρησιμοποιήθηκε μη αντιπροσωπευτικό δείγμα εκτεθειμένων (πχ. παρουσία παραγόντων κινδύνου). Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι, για όλες τις μελέτες, τα μη εκτεθειμένα άτομα επιλέχθηκαν από τον ίδιο πληθυσμό με τα εκτεθειμένα, έγινε προσαρμογή για τουλάχιστον έναν συγχυτικό παράγοντα και χρησιμοποιήθηκε αξιόπιστη μέθοδος για την αξιολόγηση της έκβασης.

Η πλειοψηφία των μελετών ασθενών-μαρτύρων ανέφερε τη στρατολόγηση νοσοκομειακών μαρτύρων. Από την άλλη, τα περιστατικά του καρκίνου ήταν αντιπροσωπευτικά σε όλες τις μελέτες και ορίστηκαν επαρκώς σε όλες εκτός από μία. Όσον αφορά την έκθεση, αρκετές μελέτες δεν ανέγραφαν τα ποσοστά μη απόκρισης των συμμετεχόντων. Ωστόσο, η έκθεση εξακριβώθηκε με τον ίδιο τρόπο και στους ασθενείς και στους μάρτυρες σε όλες τις μελέτες όπου χρησιμοποιήθηκε κυρίως ένα τυποποιημένο, αξιόπιστο ερωτηματολόγιο καταγραφής της συχνότητας κατανάλωσης διαφόρων τροφίμων μέσω μιας δομημένης συνέντευξης με τους συμμετέχοντες.

Σημαντικό συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης βρέθηκε μέσω της δοκιμασίας του Egger στην ανάλυση για τον καρκίνο του μαστού ($p=0.013$), όπως απεικονίζεται ως ασυμμετρία στο παρακάτω διάγραμμα χοάνης (Εικόνα 13).



Εικόνα 13. Διάγραμμα χοάνης της μετα-ανάλυσης για τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού που απεικονίζει την ύπαρξη συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης ως μεγάλη ασυμμετρία.

Δ. Συζήτηση

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση παρουσιάζει τα αποτελέσματα από τη διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ της πρόσληψης ελαιολάδου και του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου μαστού, ωοθηκών, ανώτερου αναπνευστικού συστήματος και πνεύμονα. Αναφορικά με τον καρκίνο του μαστού, η συνθετική ανάλυση 14 μελετών κατέδειξε πως η υψηλότερη έναντι της χαμηλότερης κατανάλωσης ελαιολάδου οδήγησε σε μείωση του κινδύνου κατά 33%. Η προστατευτική αυτή επίδραση διατηρήθηκε στις μελέτες ασθενών-μαρτύρων, σε μελέτες που διεξήχθησαν αποκλειστικά σε Μεσογειακές αλλά και μη Μεσογειακές χώρες, ανεξαρτήτως του βαθμού προσαρμογής του εκάστοτε μοντέλου ανάλυσης και της ποιότητας των μεμονωμένων μελετών.

Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν με τα ευρήματα σχετικών ερευνών. Το 2011, οι Psaltopoulou *et al.* ανέλυσαν συγκεντρωτικά πέντε μελέτες και παρατήρησαν σημαντική μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού ($\log OR = -0.45$, 95% CI -0.78 έως -0.12) (Psaltopoulou *et al.*, 2011). Το ίδιο έτος, οι Pelucchi *et al.*, έπειτα από αξιολόγηση πέντε μελετών ασθενών-μαρτύρων και μιας μελέτης κοόρτης, ανέφεραν ένα συγκεντρωτικό σχετικό κίνδυνο της τάξης του 0.62 (95% CI: 0.44-0.88) για την υψηλότερη κατηγορία πρόσληψης ελαιολάδου συγκριτικά με τη χαμηλότερη (Pelucchi *et al.*, 2011). Με έμφαση επίσης στον καρκίνο του μαστού, το 2015 οι Xin *et al.* πραγματοποίησαν μετα-ανάλυση εννέα μελετών ασθενών-μαρτύρων και τριών κοόρτης κι ανακάλυψαν συγκρίσιμες ευεργετικές επιδράσεις ($RR = 0.74$, 95% CI: 0.60-0.92) (Xin *et al.*, 2015). Όπως και στην παρούσα εργασία, στατιστικώς σημαντικά αποτελέσματα ελήφθησαν μόνο από την ανάλυση μελετών ασθενών-μαρτύρων. Αξίζει, ωστόσο, να σημειωθεί πως οι ερευνητές συμπεριέλαβαν, μεταξύ άλλων, και άρθρα που αφορούσαν την κατανάλωση μονοακόρεστων λιπαρών οξέων αλλά κι ελαιολάδου σε συνδυασμό με έλαια για τηγάνισμα, ψάρια και ωμά λαχανικά.

Όσον αφορά τον μηχανισμό δράσης, εκτενείς προκλινικές μελέτες υποστηρίζουν τον ευεργετικό ρόλο του ελαιολάδου έναντι του καρκίνου του μαστού και γενικότερα της καρκινογένεσης, γεγονός που έχει αποδοθεί στη μοναδική σύνθεσή του, πλούσια σε μονοακόρεστα λιπαρά οξέα (κυρίως ελαϊκό οξύ) (Alarcón de la Lastra *et al.*, 2001), σκουαλένιο και φαινολικές ενώσεις (απλές φαινόλες, σεκοϊριδοειδή και λιγνάνια) (Robert W Owen *et al.*, 2000; Owen *et al.*, 2004; Rezaei-Sadabady and Akbarzadeh, 2015). Οι ισχυρές αντιοξειδωτικές τους ιδιότητες συμβάλλουν στην καταπολέμηση του οξειδωτικού στρες και της βλάβης του DNA μέσω δέσμευσης των ελεύθερων ριζών και επίδρασης σε ποικίλα μονοπάτια σηματοδότησης που σχετίζονται με την ογκογένεση (Cohen and Wynder, 1990; Cicerale *et al.*, 2009). *In vitro* μελέτες σε κυτταρικές σειρές καρκίνου του μαστού αλλά και *in vivo* πειράματα σε ζώα υποδεικνύουν ένα ρόλο καθοριστικής σημασίας για το ελαϊκό οξύ, την ολεοκανθάλη, την ελαιοευρωπαϊνή και υδροξυτυροσόλη μέσω σύνδεσης με τον υποδοχέα οιστρογόνων (ER), αναστολής της υπερέκφρασης του γονιδίου HER2 κι άλλων μηχανισμών (Menendez *et al.*, 2006; El Haouari, Quintero and Rosado, 2020).

Σχετικά με το ανώτερο αναπνευστικό σύστημα, από την μετα-ανάλυση των έξι επιλέξιμων μελετών παρατηρήθηκε 26% μείωση της επίπτωσης του καρκίνου συνολικά, με τη στατιστική σημαντικότητα να διατηρείται περαιτέρω σε μη Μεσογειακού αλλά και μεικτούς πληθυσμούς, στις υψηλής ποιότητας μελέτες αλλά και στις μελέτες όπου οι δείκτες συσχέτισης προσαρμόστηκαν για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες. Στην επιπρόσθετη ανάλυση υποομάδων με βάση τους επιμέρους όγκους δεν επετεύχθη σημαντικότητα για τον καρκίνο του λάρυγγα, του ρινοφάρυγγα και της στοματικής κοιλότητας/φάρυγγα. Ωστόσο, όταν εξαιρέθηκε η μελέτη που περιείχε και περιστατικά οισοφαγικού καρκίνου μέσω μιας ανάλυσης ευαισθησίας, ο συγκεντρωτικός δείκτης για τους προαναφερθέντες καρκίνους αποκάλυψε μείωση της επίπτωσης κατά 31% για τους συμμετέχοντες που κατανάλωναν περισσότερο ελαιόλαδο συγκριτικά με αυτούς που είχαν χαμηλότερη πρόσληψη.

Παρόλο που η σημασία του ελαιολάδου αυτού καθεαυτού στην μείωση της επίπτωσης του καρκίνου του ανώτερου αναπνευστικού δεν έχει μελετηθεί επαρκώς σε επιδημιολογικές μελέτες, τα υπάρχοντα δεδομένα υποδηλώνουν αρνητική συσχέτιση και συνάδουν με τα αποτελέσματα άλλων ερευνών που μελέτησαν την επίδραση πρόσθετων λιπιδίων ή μονοακόρεστων λιπαρών οξέων (προερχόμενα από το ελαιόλαδο) σε πληθυσμούς με κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του στόματος (Petridou *et al.*, 2002) ή/και του φάρυγγα (Garavello *et al.*, 2009).

In vivo μελέτες σε ζωικά μοντέλα επιβεβαιώνουν τα επιδημιολογικά στοιχεία καθώς δείχνουν ότι το ελαιόλαδο καταστέλλει αποτελεσματικά την χημικώς επαγόμενη καρκινογένεση της στοματικής κοιλότητας σε τρωκτικά λόγω των φαινολικών του ενώσεων. Σε μία μελέτη, το ελαιόλαδο όχι μόνο ενίσχυσε την άμυνα στην απομάκρυνση ελεύθερων ριζών αλλά κατέστειλε και τη δράση της οξειδάσης της ξανθίνης, ένζυμο με γνωστή δραστηριότητα στη διαδικασία της καρκινογένεσης (Tanaka *et al.*, 1997; R W Owen *et al.*, 2000). Σύμφωνα με μία άλλη μελέτη, εκχύλισμα πλούσιο σε ελαιοευρωπαϊνή παρουσίασε αντικαρκινικές ιδιότητες σε επαγόμενο καρκίνο της γλώσσας σε αρουραίους (Grawish, Zyada and Zaher, 2011), ενώ σύμφωνα με μία πρόσφατη μελέτη, το ελαιϊκό οξύ πυροδότησε την απόπτωση και αυτοφαγία σε CAL27 και UM1 καρκινώματα πλακωδών κυττάρων της γλώσσας μέσω αποκλεισμού της οδού Akt/mTOR (Jiang *et al.*, 2017).

Στους περιορισμούς της παρούσας μετα-ανάλυσης ανήκει η μεγάλη ετερογένεια μεταξύ των μελετών για τον καρκίνο του μαστού ($I^2=82.5\%$, $p<0.001$), η οποία πιθανώς να οφείλεται σε διαφορές στο σχεδιασμό της μελέτης, τη γεωγραφική περιοχή, το μέγεθος του πληθυσμού, τη διάρκεια παρακολούθησης και άλλους παράγοντες. Σε μια προσπάθεια διερεύνησης της προέλευσής της, πραγματοποιήσαμε ανάλυση μετα-παλινδρόμησης και μια σειρά αναλύσεων υποομάδων, όπου ο βαθμός ετερογένειας παρέμενε υψηλός για τις περισσότερες υποομάδες. Η μεγάλη αυτή ετερογένεια βρίσκεται σε συμφωνία με αυτή που παρατήρησαν οι Xin *et al.* στη δική τους μετα-ανάλυση ($I^2=76.1\%$, $p<0.001$) (Xin *et al.*, 2015). Επιπλέον, βρέθηκε σημαντικό συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης, γεγονός που υποδηλώνει ότι η παρουσία μικρών μελετών δεν μπορεί να αποκλειστεί από τους παράγοντες που μπορούν να διαφοροποιήσουν τους δείκτες συσχέτισης.

Ακόμα, υπήρχε έλλειψη δεδομένων σχετικά με τις διαφορικές επιδράσεις από την κατάσταση της εμμηνόπαυσης και την έκφραση των ορμονικών υποδοχέων. Μόνο μία μελέτη (Zubiri Oteiza *et al.*) παρείχε δεδομένα σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και υποδήλωσε απουσία συσχέτισης. Επίσης, η μοναδική αναφορά για την επίδραση της υψηλότερης κατανάλωσης ελαιολάδου στην εμφάνιση καρκίνων του μαστού θετικών ή αρνητικών στους υποδοχείς οιστρογόνων (ER) ή/και προγεστερόνης (PR) προήλθε από το άρθρο των Buckland *et al.* σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (Buckland *et al.*, 2012), όπου παρατηρήθηκε μία προστατευτική τάση για την υποομάδα ER-/PR- χωρίς να επιτευχθεί στατιστική σημαντικότητα. Σύμφωνα με την *in vitro* μελέτη των Elamin *et al.*, η ελαιουρωπαΐνη εμφάνισε εντόνότερες αντικαρκινικές δράσεις σε ER- καρκινικές κυτταρικές σειρές (Elamin *et al.*, 2013), ενώ σε άλλη μελέτη, η ολεοκανθάλη, που ανευρίσκεται κυρίως στο έξτρα παρθένο ελαιόλαδο, ελάττωσε τα συνολικά επίπεδα οιστρογονικών υποδοχέων *in vitro* και *in vivo* (Ayoub *et al.*, 2017). Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω καθώς και την πληθώρα επιστημονικών αναφορών που υποστηρίζουν ότι η αρνητική συσχέτιση μεταξύ της Μεσογειακής διατροφής ή άλλων διατροφικών παραγόντων και του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του μαστού είναι περισσότερο εμφανής για όγκους αρνητικούς σε υποδοχείς ορμονών (Olsen *et al.*, 2003; Fung *et al.*, 2006; van den Brandt and Schulpen, 2017), είναι αναγκαία η διεξαγωγή επιπρόσθετων μεγάλων προοπτικών μελετών που θα δώσουν φως στον φαινομενικά ευνοϊκό ρόλο του ελαιολάδου για αυτούς τους καρκινικούς υποτύπους, σε συνδυασμό φυσικά με την κατάσταση εμμηνόπαυσης.

Άλλα μειονεκτήματα της παρούσας μετα-ανάλυσης αφορούν τον μεγάλο αριθμό μελετών ασθενών-μαρτύρων. Όλες οι μελέτες για το ανώτερο ανανευστικό είχαν αυτό το σχεδιασμό. Η περαιτέρω ένταξη νοσοκομειακών μαρτύρων αυξάνει την πιθανότητα ύπαρξης διαφόρων συστηματικών σφαλμάτων, συμπεριλαμβανομένων των σφαλμάτων πληροφορίας και επιλογής. Όσον αφορά τις μελέτες κοόρτης, το δείγμα των εκτεθειμένων δεν ήταν αντιπροσωπευτικό στις δύο από τις τρεις μελέτες για τον καρκίνο του μαστού.

Τα διαθέσιμα δεδομένα, επειδή περιελάμβαναν ποικίλες κατηγορίες της πρόσληψης ελαιολάδου (πχ. ποσοστημόρια, μερίδες, γραμμάρια, φορές ανά ημέρα), δεν επέτρεψαν την αξιολόγηση της σχέσης δόσης-απόκρισης. Ωστόσο, η συγκεντρωτική ανάλυση των υψηλότερων έναντι των χαμηλότερων επιπέδων έκθεσης είναι μια συνήθης πρακτική κατά τη διεξαγωγή μετα-αναλύσεων. Επιπλέον, τόσο για τον καρκίνο του μαστού όσο και για τον καρκίνο του ανώτερου αναπνευστικού, οι περισσότερες μελέτες περιορίστηκαν σε πληθυσμούς της Μεσογείου, όπου το ελαιόλαδο είναι ο πυρήνας της διατροφής, ενώ δεν εντοπίστηκε καμία μελέτη σε αμερικανικό πληθυσμό, με αποτέλεσμα να περιορίζεται η γενικευσιμότητα των αποτελεσμάτων. Τέλος, έλλειψη επιλέξιμων υπομελετών για τον καρκίνο των ωοθηκών και του πνεύμονα δεν κατέστησε εφικτή τη διεξαγωγή περαιτέρω αναλύσεων.

Παρά τους προαναφερθέντες περιορισμούς, η παρούσα μετα-ανάλυση διαθέτει σημαντικά πλεονεκτήματα. Πρωτίστως, η αναζήτηση άρθρων πραγματοποιήθηκε σε τρεις διαδικτυακές βάσεις δεδομένων που καλύπτουν το μεγαλύτερο μέρος της σχετικής επιστημονικής

βιβλιογραφίας, ενώ δεν υποβλήθηκε κανένας περιορισμός. Επιπλέον, μέσω της αυστηρής τήρησης των κατευθυντήριων γραμμών PRISMA, καθώς και μιας προσεκτικής, συστηματικής αναζήτησης στις λίστες βιβλιογραφικών αναφορών (διαδικασία «snowball»), ανιχνεύθηκε ένας αρκετά μεγάλος αριθμός μελετών: 14 επιλέξιμες μελέτες για τον καρκίνο του μαστού με συνολικό πληθυσμό πάνω από 370,000 άτομα και 6 για τον καρκίνο του ανώτερου αναπνευστικού με πάνω από 9,000 συμμετέχοντες μετα-αναλύθηκαν ξεχωριστά. Σε αντίθεση με προηγούμενες μετα-αναλύσεις, η διαδικασία επιλογής περιελάμβανε άρθρα που ανέφεραν αποκλειστικά την κατανάλωση ελαιολάδου αυτού καθεαυτού και όχι ως πηγή μονοακόρεστων λιπαρών οξέων ή αναμειγμένο με άλλα συστατικά. Επιπλέον, οι διαθέσιμες πληροφορίες απεικονίστηκαν σε υποομάδες με την εφαρμογή κατάλληλων υποαναλύσεων, όπου οι ευνοϊκές επιδράσεις του ελαιολάδου συχνά διατηρούνταν. Αξίζει να σημειωθεί ότι καμία μελέτη δεν κρίθηκε ως χαμηλής ποιότητας με βάση την κλίμακα NOS.

Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα αυτής της μετα-ανάλυσης παρέχουν πολύτιμες ενδείξεις για τις προστατευτικές επιδράσεις του ελαιολάδου έναντι της ανάπτυξης καρκίνου του μαστού και του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος. Επιπρόσθετες προοπτικές μελέτες κοόρτης που θα εξετάζουν τον καρκίνο των ωοθηκών και του πνεύμονα, αλλά κι άλλους τύπους καρκίνου, ειδικά σε μη Μεσογειακές περιοχές, καθώς και μεγάλες τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές, είναι επιθυμητές προκειμένου να αποσαφηνιστεί ο ρόλος του ελαιολάδου στην πρόληψη του καρκίνου.

E. Βιβλιογραφία

Alarcón de la Lastra, C. *et al.* (2001) ‘Mediterranean Diet and Health Biological Importance of Olive Oil’, *Current Pharmaceutical Design*, 7(10), pp. 933–950.

Anand, P. *et al.* (2008) ‘Expert Review Cancer is a Preventable Disease that Requires Major Lifestyle Changes’, *Pharmaceutical Research*, 25(9), pp. 2097–2116.

Ayoub, N. M. *et al.* (2017) ‘The olive oil phenolic (-)-oleocanthal modulates estrogen receptor expression in luminal breast cancer in vitro and in vivo and synergizes with tamoxifen treatment’, *European Journal of Pharmacology*. Elsevier B.V., 810, pp. 100–111.

Battino, M. *et al.* (2019) ‘Relevance of functional foods in the Mediterranean diet: the role of olive oil, berries and honey in the prevention of cancer and cardiovascular diseases.’, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. Taylor & Francis, 59(6), pp. 893–920.

Bessaoud, F., Daurès, J.-P. and Gerber, M. (2008) ‘Dietary factors and breast cancer risk: a case control study among a population in Southern France.’, *Nutr Cancer.*, 60(2), pp. 177–187.

Bosetti, C. *et al.* (2002) ‘Food groups and laryngeal cancer risk: a case-control study from Italy and Switzerland.’, *Int J Cancer*, 100(3), pp. 355–360.

Bosetti, C *et al.* (2002) ‘Olive oil, seed oils and other added fats in relation to ovarian cancer (Italy).’, *Cancer Causes Control.*, 13(5), pp. 465–470.

Bosetti, C. *et al.* (2003) ‘Influence of the Mediterranean Diet on the Risk of Cancers of the Upper Aerodigestive Tract’, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 12(10), pp. 1091–1094.

van den Brandt, P. A. and Schulpen, M. (2017) ‘Mediterranean Diet Adherence and Risk of Postmenopausal Breast Cancer: Results of a Cohort Study and Meta-Analysis’, *Int J Cancer*, 140(10), pp. 2220–2231.

Buckland, G. *et al.* (2012) ‘Olive oil intake and breast cancer risk in the Mediterranean countries of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study.’, *Int J Cancer.*, 131(10), pp. 2465–2469.

Buckland, G. *et al.* (2013) ‘Adherence to the mediterranean diet and risk of breast cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition cohort study.’, *Int J Cancer.*, 132(12), pp. 2918–2927.

Buckland, G. and Gonzalez, C. A. (2015) ‘The role of olive oil in disease prevention: a focus on the recent epidemiological evidence from cohort studies and dietary intervention trials.’, *Br J Nutr.*, 113(Suppl 2), pp. 94–101.

Calderón-Montaña, J. M. *et al.* (2013) ‘Selective Cytotoxic Activity of New Lipophilic Hydroxytyrosol Alkyl Ether Derivatives’, *J Agric Food Chem*, 61(21), pp. 5046–5053.

Carlos, S. *et al.* (2018) ‘Mediterranean Diet and Health Outcomes in the SUN Cohort.’, *Nutrients.*, 10(4), p. E439.

Chang, E. T. and Adami, H.-O. (2006) ‘The Enigmatic Epidemiology of Nasopharyngeal

- Carcinoma', *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 15(10), pp. 1765–1777.
- Chimento, A. *et al.* (2014) 'Oleuropein and hydroxytyrosol activate GPER / GPR30-dependent pathways leading to apoptosis of ER-negative SKBR3 breast cancer cells', *Mol. Nutr. Food Res.*, 58(3), pp. 478–489.
- Cicerale, S. *et al.* (2009) 'Chemistry and health of olive oil phenolics', *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 49(3), pp. 218–236.
- Cohen, L. A. and Wynder, E. I. (1990) 'Do Dietary Monounsaturated Fatty Acids Play a Protective Role in Carcinogenesis and Cardiovascular Disease?', *Med Hypotheses*, 31(2), pp. 83–89.
- Colditz, G. A. *et al.* (2004) 'Risk Factors for Breast Cancer According to Estrogen and Progesterone Receptor Status', *J Natl Cancer Inst*, 96(3), pp. 218–228.
- Costa, I. *et al.* (2004) 'High-fat corn oil diet promotes the development of high histologic grade rat DMBA-induced mammary adenocarcinomas, while high olive oil diet does not', *Breast Cancer Research and Treatment*, 86(3), pp. 225–235.
- Coupland, V. H. *et al.* (2009) 'Trends in the epidemiology of larynx and lung cancer in south-east', *British Journal of Cancer volume*, 100, pp. 167–169.
- Demetriou, C. A. *et al.* (2012) 'The mediterranean dietary pattern and breast cancer risk in Greek-Cypriot women: a case-control study.', *BMC Cancer.*, 12, p. 113.
- DeSantis, C. *et al.* (2014) 'Breast Cancer Statistics, 2013', *CA Cancer J Clin*, 64(1), pp. 52–62.
- Doll, R. and Peto, R. (1981) 'The Causes of Cancer : Quantitative Estimates of Avoidable Risks of Cancer in the United States Today', *J Natl Cancer Inst.*, 66(6), pp. 1191–1308.
- Egger, M. *et al.* (1997) 'Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test.', *BMJ*, 315(7109), pp. 629–634.
- Elamin, M. H. *et al.* (2013) 'Olive oil oleuropein has anti-breast cancer properties with higher efficiency on ER-negative cells', *Food and Chemical Toxicology*, 53, pp. 310–316.
- Escrich, E., Moral, R. and Solanas, M. (2011) 'Olive oil, an essential component of the Mediterranean diet, and breast cancer.', *Public health nutrition*, 14(12 A), pp. 2323–2332.
- Escrich, E., Solanas, M. and Moral, R. (2014) 'Olive Oil and Other Dietary Lipids in Breast Cancer', *Cancer Treat Res.*, 159, pp. 289–309.
- Favero, A., Parpinel, M. and Franceschi, S. (1998) 'Diet and risk of breast cancer: major findings from an Italian case-control study.', *Biomed Pharmacother.*, 52(3), pp. 109–115.
- Franceschi, S. *et al.* (1991) 'Nutrition and cancer of the oral cavity and pharynx in north-east Italy.', *Int J Cancer.*, 47(1), pp. 20–25.
- Franceschi, S. *et al.* (1999) 'Food groups, oils and butter, and cancer of the oral cavity and pharynx.', *Br J Cancer.*, 80(3–4), pp. 614–620.

- Fung, T. T. *et al.* (2006) 'Nutritional Epidemiology Diet Quality Is Associated with the Risk of Estrogen Receptor – Negative Breast Cancer in Postmenopausal Women', *The Journal of Nutrition*, 136(2), pp. 466–472.
- Gaforio, J. J. *et al.* (2019) 'Virgin Olive Oil and Health: Summary of the III International Conference on Virgin Olive Oil and Health Consensus Report, JAEN (Spain) 2018', *Nutrients*, 11(9), p. 2039.
- Gallus, S. *et al.* (2003) 'Laryngeal cancer in women: tobacco, alcohol, nutritional, and hormonal factors.', *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, 12(6), pp. 514–517.
- Garavello, W. *et al.* (2009) 'The Role of Foods and Nutrients on Oral and Pharyngeal Cancer Risk', *Minerva Stomatol*, 58(1–2), pp. 25–34.
- García-Segovia, P. *et al.* (2006) 'Olive oil consumption and risk of breast cancer in the Canary Islands: a population-based case-control study.', *Public Health Nutr.*, 9(1A), pp. 163–167.
- Gnagnarella, P. *et al.* (2013) 'Red meat, Mediterranean diet and lung cancer risk among heavy smokers in the COSMOS screening study.', *Ann Oncol.*, 24(10), pp. 2606–2611.
- Grawish, M. E., Zyada, M. M. and Zaher, A. R. (2011) 'Inhibition of 4-NQO-induced F433 rat tongue carcinogenesis by oleuropein-rich extract', *Med Oncol (2011)*, 28, pp. 1163–1168.
- Groot, P. M. De *et al.* (2018) 'The epidemiology of lung cancer', *Transl Lung Cancer Res*, 7(3), pp. 220–233.
- Hadjisavvas, A. *et al.* (2010) 'An investigation of breast cancer risk factors in Cyprus : a case control study', *BMC Cancer*, 10, p. 447.
- El Haouari, M., Quintero, J. E. and Rosado, J. A. (2020) 'Anticancer molecular mechanisms of oleocanthal', *Phytotherapy Research*, (March), pp. 1–15.
- Higgins, J. P. T. *et al.* Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019). Cochrane, 2019. Διαθέσιμο στον ιστότοπο: www.training.cochrane.org/handbook.
- Jiang, L. *et al.* (2017) 'Oleic acid induces apoptosis and autophagy in the treatment of Tongue Squamous cell carcinomas', *Scientific Reports*. Springer US, 7(1), pp. 1–11.
- Key, T. J., Verkasalo, P. K. and Banks, E. (2001) 'Epidemiology of breast cancer', *Lancet Oncol*, 2(2), pp. 133–140.
- Kontou, N. *et al.* (2011) 'The Mediterranean Diet in Cancer Prevention: A Review', *Journal of Medicinal Food*, 14(10), pp. 1065–1078.
- Lagiou, P., Georgila, C., *et al.* (2009) 'Alcohol-related cancers and genetic susceptibility in Europe : the ARCAGE project : study samples and data collection', *Eur J Cancer Prev*, 18(1), pp. 76–84.
- Lagiou, P., Talamini, R., *et al.* (2009) 'Diet and upper-aerodigestive tract cancer in Europe: the ARCAGE study.', *Int. J. Cancer*, 124(11), pp. 2671–2676.

- Laouamri, S. *et al.* (2001) '[Dietary risk factors of nasopharyngeal carcinoma in the Setif area in Algeria].', *Rev Epidemiol Sante Publique*, 49(2), pp. 145–156.
- Levi, F. *et al.* (1993) 'Dietary factors and breast cancer risk in Vaud, Switzerland.', *Nutr Cancer.*, 19(3), pp. 327–335.
- Liberati, A. *et al.* (2009) 'The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions : explanation and elaboration', *Journal of Clinical Epidemiology*, 62(10), pp. e1–e34.
- López-Miranda, J. *et al.* (2010) 'Olive oil and health: summary of the II international conference on olive oil and health consensus report, Jaén and Córdoba (Spain) 2008.', *Nutr Metab Cardiovasc Dis.*, 20(4), pp. 284–294.
- Manna, C. *et al.* (2002) 'Protective Effect of the Phenolic Fraction from Virgin Olive Oils against Oxidative Stress in Human Cells', *J Agric Food Chem.*, 50(22), pp. 6521–6526.
- Markou, K. *et al.* (2013) 'Laryngeal cancer : epidemiological data from Northern Greece and review of the literature', *Hippokratia*, 17(4), pp. 313–318.
- Martin-Moreno, J. M. *et al.* (1994) 'Dietary fat, olive oil intake and breast cancer risk.', *Int J Cancer.*, 58(6), pp. 774–780.
- Masala, G. *et al.* (2012) 'Fruit and vegetables consumption and breast cancer risk: the EPIC Italy study.', *Breast Cancer Res Treat*, 132(3), pp. 1127–1136.
- Menendez, J. A. *et al.* (2006) 'A Genomic Explanation Connecting "Mediterranean Diet", Olive Oil and Cancer: Oleic Acid, the Main Monounsaturated Fatty Acid of Olive Oil, Induces Formation of Inhibitory "PEA3 Transcription factor-PEA3 DNA Binding Site" Complexes at the Her-2/neu (erbB-2) Oncogene Promoter in Breast, Ovarian and Stomach Cancer Cells', *European Journal of Cancer*, 42(15), pp. 2425–2432.
- Menendez, J. and Lupu, R. (2006) 'Mediterranean Dietary Traditions for the Molecular Treatment of Human Cancer: Anti-Oncogenic Actions of the Main Olive Oils Monounsaturated Fatty Acid Oleic Acid (18:1n-9)', *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 7(6), pp. 495–502.
- Momenimovahed, Z. *et al.* (2019) 'Ovarian cancer in the world: epidemiology and risk factors', *Int J Womens Health*, 11, pp. 287–299.
- Momenimovahed, Z. and Salehiniya, H. (2019) 'Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world', *Breast Cancer (Dove Med Press)*, 11, pp. 151–164.
- Morales Suárez-Varela, M. *et al.* (1998) '[Effect of the ingestion of food and gynecologic risk factors on breast cancer risk in Valencia].', *Nutr Hosp.*, 13(6), pp. 325–329.
- Nešić, V. *et al.* (2010) 'Risk factors for the occurrence of undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type: a case-control study.', *Srp Arh Celok Lek.*, 138(1–2), pp. 6–10.
- Neves, M. A. C. *et al.* (2007) 'Combining Computational and Biochemical Studies for a Rationale on the Anti-Aromatase Activity of Natural Polyphenols', *ChemMedChem*, 2(12), pp. 1750–1762.

- Olsen, A. *et al.* (2003) 'Fruits and Vegetables Intake Differentially Affects Estrogen Receptor Negative and Positive Breast Cancer Incidence Rates', *J nutr*, 133(7), pp. 2342–2347.
- Owen, Robert W *et al.* (2000) 'Olive-oil consumption and health: the possible role of antioxidants.', *Lancet Oncol.*, 1, pp. 107–112.
- Owen, R W *et al.* (2000) 'The antioxidant/anticancer potential of phenolic compounds isolated from olive oil.', *Eur J Cancer.*, 36(10), pp. 1235–1247.
- Owen, R. W. *et al.* (2004) 'Olives and olive oil in cancer prevention.', *Eur J Cancer Prev.*, 13(4), pp. 319–326.
- Pelucchi, C. *et al.* (2011) 'Olive oil and cancer risk: an update of epidemiological findings through 2010.', *Curr Pharm Des.*, 17(8), pp. 805–812.
- Pervaiz, R. *et al.* (2017) 'Dietary factors modify post-menopausal breast cancer risk : a case-control study from Turkish Cypriot population', *Biomed Res Ther*, 4(3), pp. 1171–1184.
- Petridou, E. *et al.* (2002) 'The Role of Diet and Specific Micronutrients in the Etiology of Oral Carcinoma', *Cancer*, 94(11), pp. 2981–2988.
- Piroddi, M. *et al.* (2017) 'Nutrigenomics of extra-virgin olive oil: A review.', *Biofactors*, 43(1), p. 1741.
- Potentas, E., Witkowska, A. M. and Zujko, M. E. (2015) 'Mediterranean diet for breast cancer prevention and treatment in postmenopausal women', *Prz menopauzalny*, 14(4), pp. 247–253.
- Psaltopoulou, T. *et al.* (2011) 'Olive oil intake is inversely related to cancer prevalence: a systematic review and a meta-analysis of 13,800 patients and 23,340 controls in 19 observational studies.', *Lipids Health Dis*, 10, p. 127.
- Reboredo-Rodríguez, P. *et al.* (2018) 'Phenolic Compounds Isolated from Olive Oil as Nutraceutical Tools for the Prevention and Management of Cancer and Cardiovascular Diseases', *Int J Mol Sci*, 19(8), p. 2305.
- Reid, B. M., Permuth, J. B. and Sellers, T. A. (2017) 'Epidemiology of ovarian cancer : a review Pathologic classification of OC', *Cancer Biol Med*, 14(1), pp. 9–32.
- Rezaei-Sadabady, R. and Akbarzadeh, A. (2015) 'Quantitative cancer inhibitory of hydroxytyrosol in olive oil compounds : an overview of observational and experimental studies', *Toxin Rev*, 9543(2), pp. 70–75.
- Richardson, S., Gerber, M. and Cené, S. (1991) 'The role of fat, animal protein and some vitamin consumption in breast cancer: a case control study in southern France.', *Int J Cancer.*, 48(1), pp. 1–9.
- Ridge, C. A., Mcerlean, A. M. and Ginsberg, M. S. (2013) 'Epidemiology of Lung Cancer', *Semin Intervent Radiol*, 30(2), pp. 93–98.
- Schwingshackl, L. *et al.* (2017) 'Adherence to Mediterranean Diet and Risk of Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis', *Nutrients*, 9(10), p. E1063.

Smith, T. J. *et al.* (1998) 'Inhibition of 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone-induced Lung Tumorigenesis by Dietary Olive Oil and Squalene', *Carcinogenesis*, 19(4), pp. 703–706.

Sofi, F. *et al.* (2010) 'Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis.', *Am J Clin Nutr.*, 92(5), pp. 1189–1196.

Tanaka, T. *et al.* (1997) 'A xanthine oxidase inhibitor 1- α -acetoxychavicol acetate inhibits azoxymethane-induced colonic aberrant crypt foci in rats', *Carcinogenesis*, 18(5), pp. 1113–1118.

The economic burden of cancer. Διαθέσιμο στον ιστότοπο: <https://canceratlas.cancer.org/taking-action/economic-burden/>. Εύρεση στις 27 Μαΐου 2020. The Cancer Atlas.

Thiébaud, A. C. and Clavel-Chapelon, F. (2001) '[Fat consumption and breast cancer: preliminary results from the E3N-Epic cohort].', *Bull Cancer.*, 88(10), pp. 954–958.

Toklu, H. and Nogay, N. H. (2018) 'Effects of dietary habits and sedentary lifestyle on breast cancer among women attending the oncology day treatment center at a state university in Turkey.', *Niger J Clin Pract.*, 21(12), pp. 1576–1584.

Toledo, E. *et al.* (2015) 'Mediterranean Diet and Invasive Breast Cancer Risk Among Women at High Cardiovascular Risk in the PREDIMED Trial: A Randomized Clinical Trial.', *JAMA Intern Med*, 175(11), pp. 1752–1760.

Torić, J. *et al.* (2019) 'Anticancer effects of olive oil polyphenols and their combinations with anticancer drugs.', *Acta Pharm*, 69(4), pp. 461–482.

Trichopoulou, A. *et al.* (1995) 'Consumption of olive oil and specific food groups in relation to breast cancer risk in Greece.', *J Natl Cancer Inst.*, 87(2), pp. 110–116.

Trichopoulou, A. *et al.* (2000) 'Cancer and Mediterranean dietary traditions.', *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, 9(9), pp. 869–873.

Trichopoulou, A. *et al.* (2003) 'Adherence to a Mediterranean Diet and Survival in a Greek Population', *N Engl J Med*, 348(26), pp. 2599–2608.

Trichopoulou, A. *et al.* (2010) 'Conformity to traditional Mediterranean diet and breast cancer risk in the Greek EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) cohort.', *Am J Clin Nutr.*, 92(3), pp. 620–625.

Trichopoulou, A. and Dilis, V. (2007) 'Olive oil and longevity', *Mol Nutr Food Res.*, 51(10), pp. 1275–1278.

Tripoli, E. *et al.* (2005) 'The phenolic compounds of olive oil: structure, biological activity and beneficial effects on human health.', *Nutr Res Rev*, 18(1), pp. 98–112.

La Vecchia, C. *et al.* (1995) 'Olive oil, other dietary fats, and the risk of breast cancer (Italy).', *Cancer Causes and Control*, 6(6), pp. 545–550.

Visioli, F. *et al.* (2004) 'The role of antioxidants in the Mediterranean diets : focus on cancer', *Eur J Cancer Prev*, 13(4), pp. 337–343.

Visioli, F., Bellosta, S. and Galli, C. (1998) 'Oleuropein, the bitter principle of olives, enhances nitric oxide production by mouse macrophages.', *Life Sci.*, 62(6), pp. 541–546.

Vittoria, M. *et al.* (2014) 'Oleuropein inhibits tumour growth and metastases dissemination in ovariectomised nude mice with MCF-7 human breast tumour xenografts', *Journal of Functional Foods*. Elsevier Ltd, 8, pp. 269–273.

Warleta, F. *et al.* (2010) 'Squalene protects against oxidative DNA damage in MCF10A human mammary epithelial cells but not in MCF7 and MDA-MB-231 human breast cancer cells', *Food and Chemical Toxicology*. Elsevier Ltd, 48(4), pp. 1092–1100.

Warleta, F. *et al.* (2011) 'Hydroxytyrosol protects against oxidative DNA damage in human breast cells', *Nutrients*, 3(10), pp. 839–857.

Warnakulasuriya, S. (2009) 'Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer', *Oral Oncology*. Elsevier Ltd, 45(4–5), pp. 309–316.

WCRF. World Cancer Research Fund. Worldwide cancer data. Διαθέσιμο στον ιστότοπο: <https://www.wcrf.org/dietandcancer/cancer-trends/worldwide-cancer-data>. Εύρεση στις 26 Μαΐου 2020.

WCRF. World Cancer Research Fund International. Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: a Global Perspective Third Expert Report summary. Διαθέσιμο στον ιστότοπο: <https://www.wcrf.org/dietandcancer>. Εύρεση στις 20 Μαΐου, 2020.

Wells, G. *et al.* The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality if nonrandomized studies in metaanalyses. Dept of Epidemiology and Community Medicine, University of Ottawa: Ottawa, Canada (2011). Διαθέσιμο στον ιστότοπο: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.htm. Εύρεση στις 30 Μαρτίου, 2020.

Xin, Y. *et al.* (2015) 'Vegetable Oil Intake and Breast Cancer Risk: a Meta-analysis.', *Asian Pac J Cancer Prev*, 16(12), pp. 5125–5135.

Yu, M. C. and Yuan, J.-M. (2002) 'Epidemiology of nasopharyngeal carcinoma', *Semin Cancer Biol*, 12(6), pp. 421–429.

Zaridze, D. *et al.* (1993) 'Fats used in seasoning and breast cancer risk: a case-control study in Moscow, Russia.', *Ann Oncol.*, 4(6), pp. 495–498.

Zubiri Oteiza, L. *et al.* 'Olive oil consumption and incidence of premenopausal breast cancer in the Spanish sun cohort', in *11th European Nutrition Conference (FENS) Madrid, Spain, October 26–29, 2011 Abstracts*.

Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, 2018. Διαθέσιμο στον ιστότοπο: who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer. Εύρεση στις 15 Μαΐου 2020.

ΣΤ. Παραρτήματα

Παράρτημα 1. Πρωτόκολλο συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης σύμφωνα με τις οδηγίες PRISMA.

Ενότητα/Θέμα	#	Στοιχείο της λίστας κατά οδηγίες PRISMA	
ΤΙΤΛΟΣ			
Τίτλος	1	Προσδιορίστε την αναφορά ως συστηματική ανασκόπηση, μετα-ανάλυση ή και τα δύο.	Κατανάλωση ελαιολάδου & επίπτωση καρκίνου μαστού, ωοθηκών, ανώτερου αναπνευστικού συστήματος και πνεύμονα: συστηματική ανασκόπηση & μετα-ανάλυση.
ΠΕΡΙΛΗΨΗ			
Δομημένη Περίληψη	2	Δώστε μια δομημένη περίληψη η οποία να περιλαμβάνει, κατά περίπτωση: το υπόβαθρο, τους στόχους, τα αντικείμενα, τις πηγές δεδομένων, τα κριτήρια επιλεξιμότητας μελετών, τους συμμετέχοντες και τις παρεμβάσεις, τις μεθόδους αξιολόγησης και σύνθεσης των μελετών, τα αποτελέσματα, τους περιορισμούς, τα συμπεράσματα και τις εφαρμογές των βασικών ευρημάτων, τον αριθμό καταχώρισης της συστηματικής ανασκόπησης.	
ΕΙΣΑΓΩΓΗ			
Σκεπτικό	3	Περιγράψτε το σκεπτικό της ανασκόπησης στο πλαίσιο των υπάρχοντων δεδομένων.	Οι διατροφικοί παράγοντες παίζουν καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη του καρκίνου. Οι πληθυσμοί εντός της Μεσογειακής περιοχής ακολουθούν έναν υγιεινό τρόπο ζωής ενώ όλο και περισσότερα στοιχεία καταδεικνύουν ότι τα πολύ χαμηλότερα ποσοστά καρκίνου στην περιοχή αυτή οφείλονται στην ονομαζόμενη «Μεσογειακή διατροφή». Το ελαιόλαδο αποτελεί βασικό συστατικό της Μεσογειακής διατροφής. Συσσωρευμένη έρευνα έχει αποδείξει τις σημαντικές αντιοξειδωτικές, αντιφλεγμονώδεις και αντικαρκινικές του ιδιότητες. Ειδικά όσον αφορά τον

			καρκίνο, πολυάριθμες μελέτες έχουν διερευνήσει την επίδραση της πρόσληψης ελαιολάδου στον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου (επίπτωση / θνησιμότητα) αλλά και την πρόγνωση. Ωστόσο, από όσο γνωρίζουμε, καμία πρόσφατη μετα-ανάλυση δεν έχει διερευνήσει τη συνολική σημασία και το κλινικό αντίκτυπο των ευρημάτων σχετικών μελετών. Ο στόχος αυτής της συστηματικής επισκόπησης και μετα-ανάλυσης είναι η αξιολόγηση της συσχέτισης μεταξύ της κατανάλωσης ελαιολάδου και του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού, των ωοθηκών, του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος και του πνεύμονα.
Αντικείμενα	4	Δηλώστε ρητά ερωτήσεις σχετικές με τους συμμετέχοντες, τις παρεμβάσεις, τις συγκρίσεις, τις εκβάσεις και το σχεδιασμό μελέτης (PICOS).	<p>Για το σκοπό αυτό, ελεγχόμενες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, μελέτες ασθενών-μαρτύρων, μελέτες κοόρτης και συγχρονικές μελέτες θα αξιολογηθούν και θα συμπεριληφθούν στην ανάλυση. Τα PICOS περιγράφονται παρακάτω.</p> <p>PICOS: (P) πληθυσμός σε κίνδυνο, (I) κατανάλωση ελαιολάδου, (C) υψηλότερη συγκριτικά με χαμηλότερη πρόσληψη ελαιολάδου, (O): επίπτωση καρκίνου του μαστού, των ωοθηκών, του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος και του πνεύμονα, (S): τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, μελέτες ασθενών-μαρτύρων, μελέτες κοόρτης και συγχρονικές μελέτες θα αξιολογηθούν και θα συμπεριληφθούν στην ανάλυση.</p>
ΜΕΘΟΔΟΙ			
Πρωτόκολλο και καταχώριση	5	Υποδείξτε εάν υπάρχει πρωτόκολλο, εάν και πού μπορεί να βρεθεί (π.χ. διεύθυνση Web) και, εάν υπάρχουν, παρέχετε πληροφορίες εγγραφής συμπεριλαμβανομένου του αριθμού καταχώρισης.	Δε θα πραγματοποιηθεί καταχώριση του πρωτοκόλλου.
Κριτήρια επιλεξιμότητας	6	Προσδιορίστε τα χαρακτηριστικά της μελέτης (π.χ. PICOS, διάρκεια παρακολούθησης) και τα	Τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, μελέτες ασθενών-μαρτύρων, μελέτες κοόρτης και συγχρονικές

		<p>χαρακτηριστικά της αναφοράς (π.χ., εξεταζόμενα έτη, γλώσσα, κατάσταση δημοσίευσης) που χρησιμοποιούνται ως κριτήρια επιλεξιμότητας, παρέχοντας ένα σκεπτικό.</p>	<p>μελέτες που εξετάζουν τη συσχέτιση της υψηλότερης έναντι χαμηλότερης κατανάλωσης ελαιολάδου με την επίπτωση καρκίνου του μαστού, των ωοθηκών, του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος και του πνεύμονα θα ληφθούν υπόψη. Θα αποκλειστούν <i>in vitro</i> μελέτες, μελέτες σε ζώα, αναφορές περιστατικών, σειρές περιστατικών και βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις. Δεν θα υπάρξουν περιορισμοί στη γλώσσα, την ημερομηνία δημοσίευσης, την κατάσταση δημοσίευσης, τη γεωγραφική περιοχή ή την ηλικία των συμμετεχόντων.</p>
Πηγές πληροφόρησης	7	<p>Περιγράψτε όλες τις πηγές πληροφοριών (π.χ. βάσεις δεδομένων με ημερομηνίες αναζήτησης, επικοινωνία με συγγραφείς μελέτης για την ανίχνευση πρόσθετων μελετών) στην αναζήτηση και την ημερομηνία της τελευταίας αναζήτησης.</p>	<p>Οι μελέτες θα εντοπιστούν με αναζήτηση σε ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων, αξιολόγηση βιβλιογραφίας επιλέξιμων άρθρων και διαβούλευση με ειδικούς στον τομέα. Η αναζήτηση θα πραγματοποιηθεί στις βάσεις PubMed, EMBASE και Google Scholar. Δεν θα υπάρξουν περιορισμοί στη γλώσσα, την ημερομηνία δημοσίευσης ή την κατάσταση δημοσίευσης.</p>
Αναζήτηση	8	<p>Παρουσιάστε την ολοκληρωμένη στρατηγική για ηλεκτρονική αναζήτηση σε τουλάχιστον μια βάση δεδομένων, περιλαμβάνοντας τυχόν περιορισμούς, έτσι ώστε να μπορεί να επαναληφθεί.</p>	<p>Θα χρησιμοποιήσουμε τον ακόλουθο αλγόριθμο για αναζήτηση στις επιλεγμένες βάσεις δεδομένων: olive AND oil AND cancer.</p>
Επιλογή μελετών	9	<p>Περιγράψτε τη διαδικασία επιλογής μελετών (πχ. διαλογή, επιλεξιμότητα, συμπερίληψη σε ανασκόπηση, και, εάν είναι εφικτό, στη μετα-ανάλυση).</p>	<p>Η αξιολόγηση της καταλληλότητας θα πραγματοποιηθεί ανεξάρτητα με τυφλό τυποποιημένο τρόπο από 2 αξιολογητές (XM, MO) και οι διαφωνίες θα επιλυθούν ύστερα από συναίνεση. Εάν δεν επιτευχθεί συμφωνία, η απόφαση θα ληφθεί μετά από διαβούλευση με έναν τρίτο ανεξάρτητο αξιολογητή (ΘΣ) και ομαδική συναίνεση.</p>
Διαδικασία συλλογής δεδομένων	10	<p>Περιγράψτε τη μέθοδο εξαγωγής δεδομένων από αναφορές (π.χ., πιλοτικές φόρμες, ανεξάρτητα, εις διπλούν) και τυχόν διαδικασίες για τη λήψη και επιβεβαίωση δεδομένων από ερευνητές.</p>	<p>Η εξαγωγή των άρθρων θα πραγματοποιηθεί ανεξάρτητα και εις διπλούν από δύο αξιολογητές (XM, MO) και θα καταγραφεί σε ένα προηγμένο φύλλο εξαγωγής δεδομένων excel.</p>
Στοιχεία δεδομένων	11	<p>Καταγράψτε και καθορίστε όλες τις μεταβλητές για τις οποίες ζητήθηκαν δεδομένα (πχ. PICOS, πηγές</p>	<p>Οι πληροφορίες θα εξαχθούν από κάθε δοκιμή αναφορικά με το έτος, το σχεδιασμό, τον κωδικό του σχεδιασμού, την</p>

		χρηματοδότησης) καθώς κι οποιεσδήποτε υποθέσεις ή απλουστεύσεις πραγματοποιήθηκαν.	περίοδο μελέτης, τη γεωγραφική περιοχή, το ποσοστό των ανδρών, τη μέση ηλικία, το ηλικιακό εύρος, τον ορισμό της πρόσληψης ελαιολάδου, την κατηγοριοποίηση της έκθεσης, τα χαρακτηριστικά γνωρίσματα για την εξακρίβωση της έκθεσης, τους παράγοντες προσαρμογής, τον τύπο του δείκτη εκτίμησης του μεγέθους του αποτελέσματος και την τιμή του δείκτη. Για τις μελέτες ασθενών-μαρτύρων, πληροφορίες σχετικά με τον αριθμό των ασθενών, των μαρτύρων, την ύπαρξη και τον αριθμό νοσοκομειακών μαρτύρων, τον ορισμό και τα χαρακτηριστικά των ασθενών, τον ορισμό των μαρτύρων και τους παράγοντες εξομοίωσης θα καταγραφούν. Στην περίπτωση μελετών κοόρτης, το μέγεθος της κοόρτης, τα περιστατικά ασθενών εντός της κοόρτης και ο ορισμός/χαρακτηριστικά του καρκίνου στην κοόρτη θα καταγραφούν.
Κίνδυνος συστηματικού σφάλματος στις μεμονωμένες μελέτες	12	Περιγράψτε τις μεθόδους που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της ύπαρξης συστηματικού σφάλματος μεμονωμένων μελετών (συμπεριλαμβανομένης της αποσαφήνισης του κατά πόσον αυτό έγινε σε επίπεδο μελέτης ή έκβασης) και πώς αυτές οι πληροφορίες πρέπει να χρησιμοποιούνται σε οποιαδήποτε σύνθεση δεδομένων.	Για τις μη τυχαιοποιημένες μελέτες (ασθενών-μαρτύρων, κοόρτης, συγχρονικές), θα χρησιμοποιηθεί η κλίμακα Newcastle-Ottawa. Στην περίπτωση των ελεγχόμενων τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών θα χρησιμοποιηθεί το εγχειρίδιο Cochrane Collaboration Risk of Bias Tool.
Συγκεντρωτικά μέτρα συσχέτισης	13	Περιγράψτε τα κύρια συγκεντρωτικά μέτρα συσχέτισης (πχ. αναλογία κινδύνου, διαφορά μέσω τιμών).	Το πρωτεύον συγκεντρωτικό μέτρο συσχέτισης για τις μελέτες ασθενών-μαρτύρων θα είναι ο σχετικός λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων (odds ratio), ενώ ο σχετικός κίνδυνος (relative risk) θα χρησιμοποιηθεί στην περίπτωση τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων κλινικών μελετών και μη τυχαιοποιημένων μελετών κοόρτης.
Σύνθεση αποτελεσμάτων	14	Περιγράψτε, κατά περίπτωση, τις μεθόδους χειρισμού των δεδομένων και συνδυασμού των αποτελεσμάτων των μελετών, συμπεριλαμβανομένων των μέτρων εκτίμησης της ετερογένειας (π.χ. I^2) για κάθε μετα-ανάλυση.	Θα πραγματοποιηθεί μετα-ανάλυση των επιλέξιμων μελετών με μοντέλο τυχαίων επιδράσεων. Η κατηγορία υψηλότερης πρόσληψης ελαιολάδου θα συγκριθεί με εκείνη που αντιστοιχεί στη χαμηλότερη κατανάλωση.

Κίνδυνος συστηματικού σφάλματος μεταξύ των μελετών	15	Καθορίστε οποιαδήποτε μέθοδο αξιολόγησης του κινδύνου συστηματικού σφάλματος που μπορεί να επηρεάσει τα αθροιστικά αποδεικτικά στοιχεία (π.χ., σφάλμα δημοσίευσης, επιλεκτική αναφορά εντός μελετών).	Το συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης θα αξιολογηθεί με τη στατιστική δοκιμασία του Egger καθώς και με την οπτική παρατήρηση του διαγράμματος χοάνης.
Επιπρόσθετες αναλύσεις	16	Περιγράψτε κατά περίπτωση τις μεθόδους επιπρόσθετων αναλύσεων (π.χ. ευαισθησίας ή αναλύσεις υποομάδων, μετα-παλινδρόμηση), υποδεικνύοντας ποιες ήταν προκαθορισμένες.	Θα πραγματοποιηθούν αναλύσεις υποομάδων για κάθε τύπο καρκίνου, γεωγραφική περιοχή, φύλο κ.λπ. Θα εφαρμοστεί μετα-παλινδρόμηση για το χρόνο μελέτης, το έτος δημοσίευσης κ.λπ.
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ			
Επιλογή μελετών	17	Δώστε τον αριθμό μελετών που εξετάστηκαν, αξιολογήθηκαν ως προς την επιλεξιμότητα και συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση, μαζί με τους λόγους αποκλεισμού σε κάθε στάδιο, ιδανικά με ένα διάγραμμα ροής.	
Χαρακτηριστικά μελετών	18	Για κάθε μελέτη, παρουσιάστε τα χαρακτηριστικά για τα οποία εξήχθησαν δεδομένα (π.χ. μέγεθος πληθυσμού μελέτης, PICOS, περίοδος παρακολούθησης) και παράσχετε αντίστοιχες παραπομπές.	
Κίνδυνος συστηματικού σφάλματος εντός των μελετών	19	Παρουσιάστε δεδομένα σχετικά με τον κίνδυνο συστηματικού σφάλματος σε κάθε μελέτη και, εάν υπάρχει, οποιαδήποτε αξιολόγηση σε επίπεδο έκβασης (βλέπε σημείο 12).	
Αποτελέσματα μεμονωμένων μελετών	20	Για όλες τις εκβάσεις που εξετάστηκαν (οφέλη ή κίνδυνοι), παρουσιάστε, για κάθε μελέτη: (α) απλά συνοπτικά δεδομένα για κάθε ομάδα παρέμβασης (β) τα μέτρα εκτίμησης του μεγέθους αποτελέσματος και τα διαστήματα εμπιστοσύνης, ιδανικά με ένα δενδρόγραμμα.	
Σύνθεση αποτελεσμάτων	21	Παρουσιάστε τα αποτελέσματα για κάθε μετα-ανάλυση, συμπεριλαμβανομένων των διαστημάτων	

		εμπιστοσύνης και των μέτρων εκτίμησης της ετερογένειας.	
Κίνδυνος συστηματικού σφάλματος μεταξύ των μελετών	22	Παρουσιάστε τα αποτελέσματα οποιασδήποτε αξιολόγησης του κινδύνου συστηματικού σφάλματος μεταξύ των μελετών (βλέπε σημείο 15).	
Επιπρόσθετη ανάλυση	23	Παρουσιάστε τα αποτελέσματα επιπρόσθετων αναλύσεων (π.χ. ανάλυση ευαισθησίας, ανάλυση υποομάδων, μετα-παλινδρόμηση [βλέπε σημείο 16]).	
ΣΥΖΗΤΗΣΗ			
Περίληψη αποδεικτικών στοιχείων	24	Συνοψίστε τα κύρια ευρήματα, συμπεριλαμβανομένης της ισχύος των αποδεικτικών στοιχείων για κάθε κύριο αποτέλεσμα. Λάβετε υπόψη τη συνάφειά τους με τις βασικές ομάδες (π.χ. παρόχους υγειονομικής περίθαλψης, χρήστες και υπεύθυνους χάραξης πολιτικής).	
Περιορισμοί	25	Συζητήστε τους περιορισμούς σε επίπεδο μελέτης και αποτελέσματος (π.χ., κίνδυνος συστηματικού σφάλματος) και σε επίπεδο ανασκόπησης (π.χ., ελλιπής ανάκτηση προσδιορισμένης έρευνας, συστηματικό σφάλμα αναφοράς).	
Συμπεράσματα	26	Δώστε μια γενική ερμηνεία των αποτελεσμάτων στο πλαίσιο άλλων αποδεικτικών στοιχείων και της χρήσης τους για τη μελλοντική έρευνα.	
ΧΡΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗ			
Χρηματοδότηση	27	Περιγράψτε τις πηγές χρηματοδότησης για τη συστηματική ανασκόπηση και οποιαδήποτε άλλη υποστήριξη (π.χ. παροχή δεδομένων): το ρόλο των χρηματοδοτών για τη συστηματική ανασκόπηση.	Αυτή η συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση δεν έχει πηγές χρηματοδότησης.

Παράρτημα 2. Χαρακτηριστικά επιλέξιμων μελετών κούρτης.

Πρώτος συγγραφέας (Έτος)	Μέγεθος κούρτης	Ασθενείς στην κούρτη	Περίοδος παρακολούθησης (χρόνια, διάμεσος ή μέση τιμή)	Περίοδος μελέτης	Περιοχή	% ανδρών	Μέση ηλικία	Ηλικιακό εύρος	Χαρακτηριστικά κούρτης	Ορισμός/Χαρακτηριστικά καρκίνου στην κούρτη	Ορισμός κατανάλωσης ελαιολάδου	Κατηγοριοποίηση της έκθεσης	Χαρακτηριστικά εξακρίβωσης της έκθεσης πχ. Ήταν το ερωτηματολόγιο επικυρωμένο/επαναλήψιμο;	Παράγοντες προσαρμογής
Buckland (2013)	335062	10225	11.0±2.7	1992-Ιούνιος 2010	Μελέτη EPIC, 10 Ευρωπαϊκές χώρες (Δανία, Γαλλία, Γερμανία, Ελλάδα, Ολλανδία, Ιταλία, Νορβηγία, ηνωμένο Βασίλειο, Ισπανία, Σουηδία)	0	50.8±9.8	Κυρίως 35-70	Μελέτη EPIC, η πλειοψηφία των συμμετεχόντων στρατολογήθηκε από τον γενικό πληθυσμό, επιλέχθηκε από καθορισμένη γεωγραφική περιοχή, με εξαίρεση τη Γαλλία (μέλη ασφαλιστικής) την Ουτρέχτη και Φλορεντία (μέλη προγράμματος διαλογής για καρκίνο του μαστού), Οξφόρδη (κυρίως χορτοφάγα μέλη) και μερικά κέντρα στην Ισπανία και Ιταλία (κυρίως δότες αίματος), Γυναίκες με ιστορικό καρκίνου κατά τη στρατολόγηση αποκλείστηκαν.	Πρώτη διάγνωση πρωτογενούς επηλεκτικού καρκίνου του μαστού που περιελάμβανε καρκίνους με κωδικούς C50.0-50.9 χρησιμοποιώντας την κλίμακα ICD-10. Αποκλείστηκαν γυναίκες με ιστορικό καρκίνου κατά τη στρατολόγηση ή χωρίς πληροφορίες παρακολούθησης. Περαιτέρω εξαιρέσεις περιελάμβαναν συμμετέχοντες με ελλιπείς πληροφορίες σχετικά με τη διατροφή ή τον τρόπο ζωής ή την υπερβολική πρόσληψη θερμίδων. Γυναίκες με επίπτωση καρκίνου του μαστού που δεν ήταν ο πρώτος όγκος που εντοπίστηκε κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης «άλογοκρίθηκαν» κατά την ημερομηνία διάγνωσης του πρώτου όγκου. Επίσης, «άλογοκρίθηκαν» καλοήθεις, αβέβαιοι ή <i>in situ</i> καρκίνοι του μαστού.	Χρησιμοποιήθηκαν επικυρωμένα ερωτηματολόγια συγκεκριμένα για κάθε χώρα για την καταγραφή της συνήθους διατροφής κατά το προηγούμενο έτος μέσω αυτοχορηγούμενων ημιποσοτικών ερωτηματολογίων συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων ή ερωτηματολογίων ιστορικού διατροφής που χορηγήθηκαν μέσω προσωπικής συνέντευξης και ημιποσοτικών ερωτηματολογίων συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων σε συνδυασμό με ένα αρχείο τροφίμων.	Το ελαιόλαδο στις μεσογειακές χώρες βαθμολογείται με χρήση τριτημορίων, ενώ σε μη μεσογειακές χώρες βαθμολογείται ως 0 για μη καταναλωτές, 1 για άτομα που καταναλώνουν κάτω από τη μέση τιμή (υπολογίζεται μόνο στους καταναλωτές ελαιολάδου) και 2 για άτομα με ίση ή μεγαλύτερη κατανάλωση από αυτή τη διάμεση τιμή.	Επικυρωμένο, συγκεκριμένο για κάθε χώρα	Δείκτης μάζας σώματος, ύψος, επίπεδο εκπαίδευσης, σωματική δραστηριότητα, κάπνισμα, κατάσταση εμμηνοπαυσίας, ηλικία κατά την εμμηνόρροια, χρήση από του στόματος αντισύλληψης, θηλασμός, ηλικία κατά την πρώτη πλήρη εγκυμοσύνη, χρήση θεραπείας αντικατάστασης ορμονών, πρόσληψη κορεσμένου λίπους, πρόσληψη αλκοόλ, συνολική πρόσληψη ενέργειας και αμοιβαία προσαρμοσμένο μοντέλο για όλα τα άλλα συστατικά της AtMED διατροφής
Zubiri Oteiza (2011)	7934	53	6.1	Δ/Α	Ισπανία	0	Δ/Α	≥20	Ισπανική μελέτη κούρτης SUN σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Από τον Δεκέμβριο του 1999 απόφοιτοι από το Πανεπιστήμιο της Ναβάρρα καθώς και από άλλα διαφορετικά ισπανικά πανεπιστήμια, όλοι ηλικίας 20 ετών και άνω, καλούνται να συμμετάσχουν.	Περιστατικά επίπτωσης καρκίνου του μαστού διαγνώστηκαν από ιατρό και επιβεβαιώθηκαν με εξέταση των ιατρικών αρχείων των συμμετεχόντων.	Κατά την έναρξη, μόλις οι συμμετέχοντες αποδεχθούν να συμμετάσχουν στη μελέτη, λαμβάνουν ένα λεπτομερές ερωτηματολόγιο μέσω ταχυδρομείου ή email με προσωπικό κωδικό για να απαντήσουν στο ερωτηματολόγιο στον ιστότοπο της SUN. Η διατροφή αξιολογείται χρησιμοποιώντας ημιποσοτικό ερωτηματολόγιο καταγραφής συχνότητας 136 τροφίμων το οποίο έχει επανελημμένος επικυρωθεί σε Ισπανούς συμμετέχοντες. Στην αρχή, το επικυρωμένο αυτοχορηγούμενο	Πεμπτημώρια κατανάλωσης ελαιολάδου	Επικυρωμένο	Πολυπαραγοντικό μοντέλο, καμία επιπρόσθετη πληροφορία
Gnagnare Ila (2013)	4336	178	5.7	Οκτώβριος 2004-	Βόρεια Ιταλία	66.1	57	50-84	Οι συμμετέχοντες στο πρόγραμμα διαλογής	Διαγνώστηκε καρκίνος του πνεύμονα σε 178 άτομα που	Στην αρχή, το επικυρωμένο αυτοχορηγούμενο	Ημερήσια πρόσληψη ελαιολάδου	Επικυρωμένο, επαναλήψιμο	Μοντέλο B: φρούτα και λαχανικά, ψάρια,

Πρώτος συγγραφέας (Έτος)	Μέγεθος κούρτης	Ασθενείς στην κούρτη	Περίοδος παρακολούθησης (χρόνια, διάμεσος ή μέση τιμή)	Περίοδος μελέτης	Περιοχή	% ανδρών	Μέση ηλικία	Ηλικιακό εύρος	Χαρακτηριστικά κούρτης	Ορισμός/Χαρακτηριστικά καρκίνου στην κούρτη	Ορισμός κατανάλωσης ελαιολάδου	Κατηγοριοποίηση της έκθεσης	Χαρακτηριστικά εξακρίβωσης της έκθεσης πχ. Ήταν το ερωτηματολόγιο επικυρωμένο/ επαναλήψιμο;	Παράγοντες προσαρμογής
				Οκτώβριος 2005					καρκίνου του πνεύμονα COSMOS, ασυμπτωματικοί εθελοντές ηλικίας 50 ετών και άνω ήταν επιλέξιμοι για ένταξη εάν ήταν καπνιστές (20 πακέτων για χρόνια), κάπνιζαν ή είχαν σταματήσει να καπνίζουν για λιγότερο από 10 χρόνια και δεν είχαν διαγνωστεί με καρκίνο (εκτός από τον καρκίνο του δέρματος χωρίς μελάνωμα) τα προηγούμενα 5 χρόνια.	περιελάμβαναν 129 αδενοκαρκινώματα (72.5%), 21 καρκινώματα πλακοδών κυττάρων (11.8%), 14 περιστατικά μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (7.9%) και 14 άλλων ιστολογικών υποτύπων (7.9%).	ερωτηματολόγιο συχνότητας τροφίμων (FFQ) που αναπτύχθηκε για το ιταλικό μέρος της EPIC διανεμήθηκε στους συμμετέχοντες. Η συχνότητα κατανάλωσης 188 ειδών διατροφής και ποτών καταγράφηκε για να εκτιμηθούν οι μέσες ημερήσιες ποσότητες τροφίμων και ενέργειας που καταναλώθηκαν από τους συμμετέχοντες κατά το προηγούμενο έτος. Τα μεμονωμένα τρόφιμα που αναφέρονται στο FFQ αξιολογήθηκαν ατομικά και επίσης ομαδοποιήθηκαν με βάση το κύριο συστατικό τους. Η μέση ημερήσια πρόσληψη τροφής υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας ένα <i>ad hoc</i> πρόγραμμα υπολογιστή.	εκφρασμένη σε τεταρτημόρια	κόκκινο κρέας, ελαιόλαδο, τσάι και κρασί	
Toledo (2015)	4282	35	4.8±1.7	Οκτώβριος 2003- Δεκέμβριος 2010	Πρωτοβάθμια κέντρα υγειονομικής περίθαλψης στην Ισπανία	0	67.7±5.8	60-80	Γυναίκες ηλικίας 60 έως 80 ετών χωρίς καρδιαγγειακή νόσο κατά την εγγραφή, οι οποίες είχαν είτε σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ή τουλάχιστον 3 από τους ακόλουθους κύριους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου: κάπνισμα, υπέρταση, αυξημένο επίπεδο λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας, χαμηλό επίπεδο λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας, υπέρβαρο ή παχυσαρκία ή οικογενειακό ιστορικό πρόωρης στεφανιαίας νόσου. Οι υποψήφιοι της μελέτης επιλέχθηκαν από βάσεις δεδομένων πρωτοβάθμιας ιατρικής	Οι περιπτώσεις ορίστηκαν ως ο πρώτος επιβεβαιωμένος καρκίνος του μαστού (Διεθνής Ταξινόμηση Ογκολογικών Νοσημάτων C50.1-C50.9). Η διαθεσιμότητα των αποτελεσμάτων από κυτταρολογική ή ιστολογική εξέταση θεωρήθηκε ως επιβεβαιωτική	Στην αρχή και έπειτα τριμηνιαία, οι διατολόγοι πραγματοποίησαν ατομικές και ομαδικές συνεδρίες, με έως και 20 συμμετέχοντες, ξεχωριστά για κάθε ομάδα. Στις κατάλληλες μεμονωμένες συνεδρίες, χρησιμοποιήθηκε ένα ερωτηματολόγιο διαλογής 14 ειδών για να ελέγξει τη συμμόρφωση με τη μεσογειακή διατροφή, και ένα ερωτηματολόγιο διαλογής 9 ειδών χρησιμοποιήθηκε για να εκτιμηθεί η συμμόρφωση με τη δίαιτα ελέγχου. Οι συμμετέχοντες στην ομάδα ελέγχου έλαβαν επίσης διατροφική κατάρτιση κατά την επίσκεψη έναρξης και ολοκλήρωσαν το διατροφικό ερωτηματολόγιο 14 ειδών που χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της τήρησης της βασικής γραμμής στη	Πεμπτημόρια κατανάλωσης έξτρα παρθένου ελαιολάδου κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης (αθροιστικός μέσος όρος σε όλα τα διαθέσιμα ερωτηματολόγια συχνότητας τροφίμων)	Επικυρωμένο	Μοντέλο προσαρμοσμένο για ηλικία, χρήση ορμονοθεραπείας, φυσική δραστηριότητα, δείκτης μάζας σώματος, κατανάλωση αλκοόλ, βασική τήρηση της μεσογειακής διατροφής, ηλικία κατά την εμφάνισή της, συνολική πρόσληψη ενέργειας, κάπνισμα, διαδοσμένοι σακχαρώδης διαβήτης, οικογενειακό ιστορικό καρκίνου και χρήση στατινών

Πρώτος συγγραφέας (Έτος)	Μέγεθος κούρτης	Ασθενείς στην κούρτη	Περίοδος παρακολούθησης (χρόνια, διάμεσος ή μέση τιμή)	Περίοδος μελέτης	Περιοχή	% ανδρών	Μέση ηλικία	Ηλικιακό εύρος	Χαρακτηριστικά κούρτης	Ορισμός/Χαρακτηριστικά καρκίνου στην κούρτη	Ορισμός κατανάλωσης ελαιολάδου	Κατηγοριοποίηση της έκθεσης	Χαρακτηριστικά εξακρίβωσης της έκθεσης πχ. Ήταν το ερωτηματολόγιο επικυρωμένο/ επαναλήψιμο;	Παράγοντες προσαρμογής
									περιθάλψης		μεσογειακή διατροφή. Στη συνέχεια, κατά τη διάρκεια των πρώτων 3 ετών της δοκιμής, έλαβαν ένα φυλλάδιο που εξηγούσε τη διαίτα χαμηλών λιπαρών σε ετήσια βάση. Ωστόσο, η συνειδητοποίηση ότι το πιο σπάνιο πρόγραμμα επισκέψεων και η λιγότερο έντονη υποστήριξη για την ομάδα ελέγχου ενδέχεται να αποτελούν περιορισμούς της δοκιμής μας ώθησε να τροποποιήσουμε το πρωτόκολλο τον Οκτώβριο του 2006. Στη συνέχεια, οι συμμετέχοντες που είχαν ανατεθεί στη διαίτα ελέγχου έλαβαν εξατομικευμένες συμβουλές και προσκλήθηκαν σε ομαδικές συνεδρίες με την ίδια συχνότητα και ένταση με αυτές των ομάδων μεσογειακής διατροφής, με τη χρήση ενός ξεχωριστού ερωτηματολογίου 9 ειδών. Κατά τη διάρκεια της μελέτης, οι συμμετέχοντες στην ομάδα ελέγχου έλαβαν μη διατροφικά δώρα ως κίνητρα.			

Παράρτημα 3. Χαρακτηριστικά επιλέξιμων μελετών ασθενών-μαρτύρων.

Πρώτος συγγραφέας (Έτος)	Αριθμός ασθενών	Αριθμός μαρτύρων	Περίοδος μελέτης	Περιοχή	% ανδρών	Μέση ηλικία	Ηλικακό εύρος	Ορισμός/ χαρακτηριστικά ασθενών	Ορισμός μαρτύρων	Παράγοντες εξομοίωσης	Ορισμός κατανάλωσης ελαιολάδου	Κατηγοριοποίηση της έκθεσης	Χαρακτηριστικά εξακρίβωσης της έκθεσης πχ. Ήταν το ερωτηματολόγιο επικυρωμένο/ επαναλήψιμο;	Παράγοντες προσαρμογής
Trichopoulou (1995)	820	1548	1989-1991	Αθήνα, Ελλάδα	0	Δ/Α	Δ/Α	Γυναίκες με πρόσφατα διαγνωσμένο καρκίνο του μαστού, ιστολογικά επιβεβαιωμένο, εισήχθησαν σε τέσσερα μεγάλα νοσοκομεία στην ευρύτερη περιοχή της Αθήνας	2:1 αναλογία μαρτύρων/ασθενών, ένας επισκέπτης νοσοκομείου (δεν περιλαμβάνονται συγγενείς πρώτου βαθμού ή γυναίκες που είχαν κάποτε καρκίνο του μαστού), ένας ορθοπαιδικός ασθενής από το κύριο νοσοκομείο ατυχημάτων της Αθήνας και του Πειραιά (ανάλογα με την κατοικία του ασθενούς)	Εντός ± 5 ετών από την ηλικία του ασθενούς και από την ίδια περιοχή κατοικίας	Επικυρωμένο, ημιποσοτικό διατροφικό ερωτηματολόγιο 115 ειδών	Κατανάλωση ελαιολάδου μία και περισσότερες από μία φορές την ημέρα	Επικυρωμένο, ημιποσοτικό ερωτηματολόγιο	Ηλικία, τόπος γέννησης, ηλικία κατά την πρώτη εγκυμοσύνη, ηλικία κατά την εμμηνόπαυση, κατάσταση εμμηνόπαυσης, δείκτης Quetelet, συνολική πρόσληψη ενέργειας και κατανάλωση φρούτων και λαχανικών
Martin-Moreno (1994)	762	988	Φεβρουάριος 1990-Ιούλιος 1991	5 περιοχές της Ισπανίας	0	Δ/Α	18-75	Με ιστολογικά επιβεβαιωμένο, πρώτη διάγνωση καρκίνου του μαστού, ηλικίας μεταξύ 18 και 75 ετών, χωρίς προηγούμενη διάγνωση καρκίνου του μαστού, και αναφέρεται στους δημοτικούς καταλόγους ως κάτοικος μιας από τις περιοχές μελέτης για τουλάχιστον 5 χρόνια.	Τυχαία επιλογή γυναικών από τους δημοτικούς καταλόγους των 5 ισπανικών περιοχών που περιλαμβάνονται στη μελέτη, μεταξύ 18 και 75 ετών, χωρίς προηγούμενη διάγνωση καρκίνου του μαστού, και που είναι καταχωρημένες στους δημοτικούς καταλόγους ως κάτοικοι μιας από τις περιοχές μελέτης για τουλάχιστον 5 χρόνια.	Ηλικία εντός 5 ετών	Το ημιποσοτικό ερωτηματολόγιο συχνότητας τροφίμων περιείχε ερωτήσεις για 118 είδη τροφίμων που επιλέχθηκαν για να χαρακτηρίσουν την πρόσληψη μιας σειράς θρεπτικών ουσιών μεταξύ των Ισπανών γυναικών. Για κάθε φαγητό και ποτό, αναφέρθηκε ένα κοινό μέγεθος ή μερίδα και ζητήθηκε από την ερωτώμενη να διευκρινίσει πόσο συχνά είχε καταναλώσει αυτήν την ποσότητα τον τελευταίο χρόνο, αγνοώντας τυχόν διατροφικές αλλαγές που προκλήθηκαν από την εμφάνιση της νόσου.	Κατανάλωση ελαιολάδου σε κουταλιές 0, 1-365, 365-730, >730	Επικυρωμένο, επαναλήψιμο	Κοινωνικοοικονομική κατάσταση, ηλικιακή ομάδα, γεωγραφική περιοχή (επαρχία), δείκτης Quetelet και συνολική πρόσληψη ενέργειας.
La Vecchia (1995)	2569	2588	Ιούνιος 1991-Φεβρουάριος 1994	Έξι περιοχές της Ιταλίας	0	55 (ασθενείς), 56 (μάρτυρες)	20-74	Γυναίκες με ιστολογικά επιβεβαιωμένο καρκίνο του μαστού, έγιναν δεκτές στα μεγάλα νοσοκομεία και στα γενικά νοσοκομεία στις περιοχές υπό παρακολούθηση	Γυναίκες που κατοικούν στις ίδιες γεωγραφικές περιοχές και εισήχθησαν για οξείες καταστάσεις στο ίδιο δίκτυο νοσοκομείων όπου είχαν εντοπιστεί κρούσματα. Οι γυναίκες δεν συμπεριλήφθηκαν εάν είχαν εισαχθεί για γυναικολογικές, ορμονικές,	Οι ασθενείς δεν εξομοιώθηκαν μεμονωμένα με τους μάρτυρες, αλλά οι ομάδες ήταν παρόμοιες όσον αφορά την ηλικία και την περιοχή	Δομημένο επικυρωμένο ερωτηματολόγιο χρησιμοποιήθηκε. Το ερωτηματολόγιο διατροφικής συχνότητας που δόθηκε στη συνέντευξη περιελάμβανε 78 τρόφιμα, ομάδες τροφίμων ή συνταγές.	Τεταρτημόρια κατανάλωσης ελαιολάδου, ανώτερα όρια (grp) 10.7 (Qn1), 19.1 (Qn 2) 28.1 (Qn 3) 40.7 (Qn 4) -- (Qn 5)	Επικυρωμένο	Κέντρο μελέτης, ηλικία, εκπαίδευση, ισοτιμία, ηλικία κατά την πρώτη γέννηση, κατάσταση εμμηνόπαυσης, αλκοόλ, συνολική πρόσληψη ενέργειας και τα διάφορα είδη

Πρώτος συγγραφέας (Έτος)	Αριθμός ασθενών	Αριθμός μαρτύρων	Περίοδος μελέτης	Περιοχή	% ανδρών	Μέση ηλικία	Ηλικιακό εύρος	Ορισμός/ χαρακτηριστικά ασθενών	Ορισμός μαρτύρων	Παράγοντες εξομοίωσης	Ορισμός κατανάλωσης ελαιολάδου	Κατηγοριοποίηση της έκθεσης	Χαρακτηριστικά εξακρίβωσης της έκθεσης π.χ. Ήταν το ερωτηματολόγιο επικυρωμένο/ επαναλήψιμο;	Παράγοντες προσαρμογής
Morales Suárez-Varela (1998)	65	78	Απρίλιος-Νοέμβριος 1997	Ισπανία	0	56.8 (ασθενείς), 53.7 (μάρτυρες)	34-82	Οι ασθενείς ήταν γυναίκες (στο νοσοκομείο Dr. Peset της Βαλένθια) με ιστολογικά επιβεβαιωμένο πρωτογενή καρκίνο του μαστού και οι οποίες δεν είχαν διαγνωστεί περισσότερο από ένα χρόνο πριν από τη συνέντευξη, ούτε είχαν διαγνωστεί με καρκίνο σε άλλες περιοχές	νεοπλασματικές ή πεπτικές ασθένειες.	Οι ασθενείς δεν εξομοιώθηκαν ατομικά με τους μάρτυρες, αλλά ήταν συγκρίσιμοι όσον αφορά την ηλικία και την περιοχή διαμονής	Ερωτηματολόγιο καταγραφής συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων που περιελάμβανε 100 είδη και διήρκεσε 30 λεπτά. Καταγράφηκε η μέση εβδομαδιαία συχνότητα κατανάλωσης τροφίμων και σύνθετων συνταγών (συμπεριλαμβανομένων των πιο συνηθισμένων στην ισπανική διατροφή) και οι γυναίκες κλήθηκαν να θυμηθούν τη συχνότητα κατανάλωσης αυτών των τροφών για μια χρονική περίοδο 5 χρόνων πριν από τη διάγνωση της νόσου ή εισαγωγή στο νοσοκομείο για έλεγχο. Υπήρχε μια περιλήψη των ερωτήσεων σχετικά με τη συχνότητα κατανάλωσης των τροφίμων στην ενότητα ανά εβδομάδα.	Για κάθε διατροφικό είδος, πεμπτημώρια κατανάλωσης ελαιολάδου υπολογίστηκαν διαιρώντας την κατανομή της συχνότητας ολόκληρης της ομάδας της μελέτης σε 20στά, 40στά, 60στά και 80στά ποσοστημώρια. Η κατανάλωση ελαιολάδου κατηγοριοποιήθηκε σε πεμπτημώρια πρόσληψης (tpm).	Επικυρωμένο	Κανένας
Franceschi (1999)	598	1491	Ιανουάριος 1992-Νοέμβριος 1997	Ιταλία	73	58 (ασθενείς), 57 (μάρτυρες)	20-78	Ιστολογικά επιβεβαιωμένος καρκίνος της στοματικής κοιλότητας και του φάρυγγα που έχει διαγνωστεί όχι περισσότερο από 1 έτος πριν από τη συνέντευξη και χωρίς προηγούμενη διάγνωση καρκίνου σε οποιοδήποτε σημείο - δηλ. γλώσσα (ICD 9: 141.0-141.9) (163 περιπτώσεις), στοματική κοιλότητα (ICD 9: 143.0-145.8), (101 περιπτώσεις) στοματοφάρυγγα (ICD 9: 146.0-146.9) (199 περιπτώσεις) και	Κανένα ιστορικό καρκίνου, που εισήχθησαν σε μεγάλα νοσοκομεία στις ίδιες περιοχές στρατολόγησης με τους ασθενείς και που είχαν οξείες, μη νεοπλασματικές παθήσεις που δεν σχετίζονται με το κάπνισμα, την κατανάλωση αλκοόλ και μακροχρόνιες τροποποιήσεις της διατροφής.	Αναλογία μαρτύρων προς ασθενείς μεγαλύτερη από 5 επιλέχθηκε για τις γυναίκες (2 για άνδρες)	Το ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων περιελάμβανε 78 τρόφιμα ή συνταγές και δέκα ερωτήσεις σχετικά με τα πρότυπα πρόσληψης λίπους. Αυτές οι ερωτήσεις, καθώς και η συχνότητα κατανάλωσης και το μέγεθος της μερίδας, χρησιμοποιήθηκαν για να αντληθούν εκτιμήσεις για την πρόσληψη διαφόρων ελαίων και λιπών. Η μέση εβδομαδιαία συχνότητα κατανάλωσης συγκεκριμένων τροφίμων ή ομάδων τροφίμων, καθώς και σύνθετες συνταγές (συμπεριλαμβανομένων των	Πεμπτημώρια κατανάλωσης ελαιολάδου, ανώτερα όρια (gpd) 3.2 (Qn 1) 18.3 (Qn 2) 29.5 (Qn 3) 42.9 (Qn 4) – (Qn 5)	Επικυρωμένο, επαναλήψιμο	Ηλικία, κέντρο, φύλο, εκπαίδευση, συνήθεια καπνίσματος, συνολική πρόσληψη αλκοόλ και ενέργειας, καθώς και όλα τα παραπάνω έλαια και λιπαρά, συνολική κατανάλωση λαχανικών

Πρώτος συγγραφέας (Έτος)	Αριθμός ασθενών	Αριθμός μαρτύρων	Περίοδος μελέτης	Περιοχή	% ανδρών	Μέση ηλικία	Ηλικικό εύρος	Ορισμός/ χαρακτηριστικά ασθενών	Ορισμός μαρτύρων	Παράγοντες εξομοίωσης	Ορισμός κατανάλωσης ελαιολάδου	Κατηγοριοποίηση της έκθεσης	Χαρακτηριστικά εξακρίβωσης της έκθεσης πχ. Ήταν το ερωτηματολόγιο επικυρωμένο/ επαναλήψιμο;	Παράγοντες προσαρμογής	
Bosetti (2002)	527	1.297	1992-2000	2 Ιταλικές περιοχές και το Ελβετικό καντόνι του Βο	83.9 (ολικά), 90.7 (ασθενείς), 81.1 (μάρτυρες)	61 (ασθενείς), 61 (μάρτυρες)	30-79	Που εισήχθησαν σε μεγάλα πανεπιστημιακά και γενικά νοσοκομεία στις περιοχές που μελετήθηκαν με ιστολογικά επιβεβαιωμένο καρκίνωμα πλακωδών κυττάρων του λάρυγγα, που διαγνώστηκε όχι περισσότερο από 1 έτος πριν από τη συνέντευξη	Που εισήχθησαν στα ίδια νοσοκομεία με τους ασθενείς για ένα ευρύ φάσμα οξέων, μη νεοπλασματικών παθήσεων, που δεν σχετίζονται με το κάπνισμα, την κατανάλωση αλκοόλ και τη μακροχρόνια τροποποίηση της διατροφής	Αναλογική εξομοίωση με τους ασθενείς σε ηλικιακές ομάδες 5 ετών κι ανάλογα με το φύλο, την περιοχή κατοικίας. Αναλογία μαρτύρων προς ασθενείς περίπου 1:5 επιλέχθηκε για τις γυναίκες (2 για άνδρες)	Ερωτηματολόγιο συχνότητας τροφίμων, συμπεριλαμβανομένων 78 τροφίμων και ποτών, καθώς και μια σειρά από συνταγές, (οι πιο συνηθισμένες στην ιταλική και ελβετική διατροφή). Ζητήθηκε από τα άτομα να αναφέρουν τη μέση εβδομαδιαία συχνότητα κατανάλωσης κάθε διατροφικού στοιχείου. Οι προσλήψεις χαμηλότερες από μία φορά την εβδομάδα, αλλά τουλάχιστον μία φορά το μήνα, κωδικοποιήθηκαν ως 0.5 την εβδομάδα. Ένα συνήθως χρησιμοποιούμενο μέγεθος μονάδας ή μερίδας καθορίστηκε για 40 είδη, ενώ για το υπόλοιπο τμήμα ορίστηκε ως μικρό, μέσο ή μεγάλο, με τη βοήθεια των αριθμών. Αρκετές ερωτήσεις με στόχο την αξιολόγηση του τρόπου πρόσληψης λίπους περιλήφθηκαν επίσης στο ερωτηματολόγιο και χρησιμοποιήθηκαν για την εξαγωγή ποσοτικών εκτιμήσεων της πρόσληψης διαφόρων λιπαρών καρυκευμάτων, όπως το ελαιόλαδο.	Πιο συνηθισμένων στην ιταλική διατροφή) κατά τη διάρκεια των 2 ετών πριν από τη διάγνωση καρκίνου ή την εισαγωγή στο νοσοκομείο (για τους μάρτυρες) καταγράφηκε.	Πεμπτημόρια κατανάλωσης ελαιολάδου, ανώτερα όρια (grw): 2.9 (Qn1) 15 (Qn 2) 26 (Qn 3) 40.8 (Qn 4) 135.5 (Qn 5)	Επικυρωμένο, επαναλήψιμο	Φύλο, ηλικία, κέντρο, εκπαίδευση, κάπνισμα, κατανάλωση αλκοόλ, κατανάλωση ενέργειας χωρίς αλκοόλ και όλα τα λιπαρά καρυκευματα (συγκεκριμένα έλαια σπόρων, μικτά έλαια σπόρου, βούτυρο, μαργαρίνη), κατανάλωση λαχανικών
Bosetti (2002)	1031	2411	Ιανουάριος 1992- Σεπτέμβριο	4 Ιταλικές	0	56 (ασθενείς), 57	17-79	Που εισήχθησαν σε μεγάλα πανεπιστημιακά και γενικά νοσοκομεία	Που εισήχθησαν στο ίδιο δίκτυο νοσοκομείων με τους ασθενείς για οξείες,	Αναλογικά εξομοιωμένοι με τους	Ερωτηματολόγιο συχνότητας τροφίμων που περιλαμβάνει 78 συγκεκριμένα τρόφιμα και	Τεταρτημόρια μέσης κατανάλωσης	Επικυρωμένο,	Ηλικία, κέντρο μελέτης, εκπαίδευση, έτος συνέντευξης,	

Πρώτος συγγραφέας (Έτος)	Αριθμός ασθενών	Αριθμός μαρτύρων	Περίοδος μελέτης	Περιοχή	% ανδρών	Μέση ηλικία	Ηλικικό εύρος	Ορισμός/ χαρακτηριστικά ασθενών	Ορισμός μαρτύρων	Παράγοντες εξομείωσης	Ορισμός κατανάλωσης ελαιολάδου	Κατηγοριοποί ηση της έκθεσης	Χαρακτηριστικά εξακρίβωσης της έκθεσης πχ. Ήταν το ερωτηματολόγιο επικυρωμένο/ επαναλήψιμο;	Παράγοντες προσαρμογής
			ς 1999	περιοχές		(μάρτυ ρες)		στις υπό μελέτη περιοχές, με ιστολογικά επιβεβαιωμένο επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών	μη κακοήθεις και μη γυναικολογικές παθήσεις, που δεν σχετίζονται με ορμονικές ή πεπτικές παθήσεις και για μακροχρόνιες τροποποιήσεις της διατροφής.	ασθενείς σε 5 χρόνων ηλικιακές ομάδες, στρατολογημέν οι στην ίδια περιοχή και που εισήχθησαν στο ίδιο δίκτυο νοσοκομείων με τους ασθενείς	ποτά, καθώς και μια σειρά συνταγών (τις πιο συνηθισμένες στην ιταλική διατροφή). Οι υποψήφιοι ζητήθηκαν να υποδείξουν τη μέση εβδομαδιαία συχνότητα κατανάλωσης κατά τη διάρκεια των δύο ετών πριν από τη διάγνωση καρκίνου ή την εισαγωγή στο νοσοκομείο. Οι προσλήψεις χαμηλότερες από μία φορά την εβδομάδα, αλλά τουλάχιστον μία φορά το μήνα, κωδικοποιήθηκαν ως 0.5 την εβδομάδα. Συμπεριλήφθηκαν επιπλέον ερωτήσεις με στόχο την αξιολόγηση των προτύπων πρόσληψης πρόσθετων λιπών. Αυτά αφορούσαν τον τύπο λίπους που χρησιμοποιείται ως καρύκευμα για ωμά και μαγειρεμένα λαχανικά, για την προετοιμασία άλλων πιάτων και τηγανίσματος (δηλαδή ελαιόλαδο), την υποκειμενική ποσότητα του λίπους που χρησιμοποιείται στο καρύκευμα (σπάνια, μέση, υψηλή) και τις συνήθειες να τρώνε ή να αφήνουν στο πιάτο το καρύκευμα ή τη σάλτσα. Αυτές οι ερωτήσεις, που μετατράπηκαν σε κατάλληλα βάρη αριθμητικού συντελεστή, χρησιμοποιήθηκαν μαζί με τη συχνότητα της κατανάλωσης και το μέγεθος της μερίδας για τον υπολογισμό της ημερήσιας ποσότητας προστιθέμενων λιπών (σε γραμμάρια). Χρησιμοποιήθηκαν πίνακες ιταλικής σύνθεσης για τον υπολογισμό της πρόσληψης θρεπτικών συστατικών και της	ελαιολάδου (grd): 4.1 (Qn1) 18.4 (Qn2) 24.9 (Qn3) 32.4 (Qn4) 45.8 (Qn5)	επαναλήψιμο	από του στόματος αντισυλληπτικά, συνολική πρόσληψη ενέργειας και όλα τα πρόσθετα λίπη

Πρώτος συγγραφέας (Έτος)	Αριθμός ασθενών	Αριθμός μαρτύρων	Περίοδος μελέτης	Περιοχή	% ανδρών	Μέση ηλικία	Ηλικικό εύρος	Ορισμός/ χαρακτηριστικά ασθενών	Ορισμός μαρτύρων	Παράγοντες εξομίουσης	Ορισμός κατανάλωσης ελαιολάδου	Κατηγοριοποίηση της έκθεσης	Χαρακτηριστικά εξακρίβωσης της έκθεσης π.χ. Ήταν το ερωτηματολόγιο επικυρωμένο/ επαναλήψιμο;	Παράγοντες προσαρμογής
Garcia-Segovia (2006)	291	464	Απρίλιος 1999- Ιούνιος 2001	Λας Πάλμας και Σάντα Κρουζ Τενερίφης, Ισπανία	0	55.5 (ασθενείς), 53.1 (μάρτυρες)	25–85 (μάρτυρες)	Ιστολογικά επιβεβαιωμένη πρώτη διάγνωση καρκίνου του μαστού από τα πανεπιστημιακά νοσοκομεία των Καναρίων Νήσων	Από τους συμμετέχοντες στην έρευνα διατροφής των Καναρίων Νήσων (Encuesta de Nutrición Canarias, ENCA)	Κανένας	συνολικής ενέργειας. Συνέντευξη πρόσωπο με πρόσωπο, ημιποσοτικό ερωτηματολόγιο 88 διατροφικών ειδών συμπεριλαμβανομένων των δεδομένων σχετικά με το καρτέκι, το μαγείρεμα και το τηγάνισμα των λιπών, για την περιγραφή του τρόπου πρόσληψης λιπών	Πεμπτημώρια κατανάλωσης ελαιολάδου (gpd): (Qn1) ≤3.2, (Qn2) 3.3–8.7 (Qn3) 8.8–16.0, (Qn4) 16.1–27.4, (Qn5) >27.4	Επικυρωμένο	Ηλικία, κατάσταση εκπαιδευσης, επίπεδο καλοήθους παθήσεις του μαστού, κατάσταση εμφάνισης, δείκτης μάζας σώματος και τετραγωνισμένος δείκτης μάζας σώματος
Bessaoud (2008)	437	922	Ιούνιος 2002 – Δεκέμβριος 2004	Νότια Γαλλία	0	58.1 (ασθενείς), 57.4 (μάρτυρες)	25-85	Πρωτογενής καρκίνος του μαστού επιβεβαιωμένος ιστολογικά σε γυναίκες ηλικίας 25 έως 85 ετών, γαλλόφωνες που κατοικούσαν στη νότια Γαλλία, χωρίς προηγούμενο ιστορικό καρκίνου του μαστού. Επιλέχθηκαν όλοι οι ιστολογικοί τύποι καρκίνου του μαστού εκτός από το λοβιακό καρκίωμα <i>in situ</i>	Επιλέχθηκαν τυχαία από τη λίστα των κατοίκων που παρέχονται από τον εκλογικό κατάλογο	Ηλικία (± 1 έτος) και περιοχή διαμονής (αγροτική / αστική)	Το ερωτηματολόγιο συχνότητας τροφίμων αξιολόγησε τις συνήθειες διαίτης των ατόμων κατά το προηγούμενο έτος εάν οι συνήθειες τους δεν είχαν αλλάξει πρόσφατα. Διαφορετικά, ελήφθησαν υπόψη οι διατροφικές συνήθειες πριν από μια τέτοια αλλαγή. Ζητήθηκε από τα άτομα να αναφέρουν τη μέση ημερήσια, εβδομαδιαία και μηνιαία κατανάλωση μεμονωμένων ειδών διατροφής. Η εποχική διακύμανση της κατανάλωσης τροφίμων ελήφθη υπόψη σε αυτό το ερωτηματολόγιο. Οι προσλήψεις αξιολογήθηκαν ποσοτικά χρησιμοποιώντας ένα επικυρωμένο σύνολο φωτογραφιών που αντιπροσωπεύουν διαφορετικές μερίδες φαγητού σε γραμμάρια. Η ημερήσια κατανάλωση σε γραμμάρια λήφθηκε διαγράφοντας την αναφερόμενη ποσότητα πρόσληψης τροφής με τη συχνότητα κατανάλωσης κατά τη διάρκεια μιας δεδομένης χρονικής περιόδου (π.χ.,	Τεταρτημώρια κατανάλωσης ελαιολάδου (gpd) (Qr1) ≤ 2, 2 < (Qr2) ≤ 11.6, 11.6 < (Qr3) ≤ 20.5, (Qr4) > 20.5	Επικυρωμένο	Συνολική πρόσληψη ενέργειας, εκπαίδευση, ηλικία θηλασμού κατά την πρώτη εγκυμοσύνη, διάρκεια ωορρηξίας, δείκτης μάζας σώματος, φυσική δραστηριότητα και πρώτου βαθμού οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού

Πρώτος συγγραφέας (Έτος)	Αριθμός ασθενών	Αριθμός μαρτύρων	Περίοδος μελέτης	Περιοχή	% ανδρών	Μέση ηλικία	Ηλικικό εύρος	Ορισμός/ χαρακτηριστικά ασθενών	Ορισμός μαρτύρων	Παράγοντες εξομίωσης	Ορισμός κατανάλωσης ελαιολάδου	Κατηγοριοποίηση της έκθεσης	Χαρακτηριστικά εξακρίβωσης της έκθεσης πχ. Ήταν το ερωτηματολόγιο επικυρωμένο/ επαναλήψιμο;	Παράγοντες προσαρμογής
Lagiou (2009)	1981	1993	2002-2005	Τσεχία, Γερμανία, Ελλάδα, Ιταλία, Ιρλανδία, Νορβηγία, Ηνωμένο Βασίλειο, Ισπανία, Κροατία	80.77 (ασθενείς), 74.59 (μάρτυρες), 77.73 (σύνολο)	Δ/Α	Δ/Α	Ιστολογικά ή κυτταρολογικά επιβεβαιωμένος καρκίνος της στοματικής κοιλότητας, του φάρυγγα (εξααιρουμένου του ρινοφάρυγγα), του λάρυγγα και του οισοφάγου.	Οι πρόσφατα διαγνωσμένες ασθένειες έγιναν δεκτές και αποκλείστηκαν οι διαγνώσεις που σχετίζονται με το αλκοόλ, τον καπνό ή τις διατροφικές πρακτικές. Οι επιλέξιμες διαγνώσεις μαρτύρων περιελάμβαναν (i) ενδοκρινικό και μεταβολικό, (ii) γεννητικό ουροποιητικό σύστημα, (iii) δέρμα, υποδόριο ιστό και μυοσκελετικό, (iv) γαστρεντερικό, (v) κυκλοφορικό σύστημα, (vi) αυτί, μάτι και μαστοειδή και (vii) ασθένειες του νευρικού συστήματος καθώς και (viii) περιπτώσεις πλαστικής χειρουργικής και (ix) ασθένειες με τραύμα. Το ποσοστό των μαρτύρων σε μια συγκεκριμένη διαγνωστική ομάδα δεν θα μπορούσε να υπερβεί το 33% του συνόλου σε οποιοδήποτε συγκεκριμένο κέντρο	Αναλογική εξομίωση μαρτύρων με τους ασθενείς βάσει φύλου, ηλικίας (σε 5-ετείς ομάδες) και περιοχή κατοικίας	Ημι-ποσοτικό ερωτηματολόγιο συχνότητας τροφίμων που καταγράφει τη συχνότητα (ανά μήνα, ανά εβδομάδα ή ανά ημέρα, ανάλογα με την περίπτωση) της κατανάλωσης 22 ειδών διατροφής ή ομάδων που έχουν προηγουμένως αναφερθεί ότι σχετίζονται με τον κίνδυνο καρκίνου του ανώτερου αναπνευστικού και πεπτικού συστήματος. Στο κέντρο της Αθήνας, χρησιμοποιήθηκε ένα εκτεταμένο ημι-ποσοτικό ερωτηματολόγιο συχνότητας τροφίμων με περισσότερα από 100 είδη τροφίμων και ποτών, τα οποία χρησιμοποιήθηκαν συχνά στο παρελθόν σε μελέτες ασθενών στην Ελλάδα, και οι πληροφορίες στη συνέχεια συμπυκνώθηκαν στο ερωτηματολόγιο που αφορούσε τη βασική διαίτα ARCAGE, συνοψίζοντας τη συχνότητα κατανάλωσης των συστατικών συγκεκριμένων ομάδων τροφίμων. Στη Γαλλία, το ερωτηματολόγιο εφαρμόστηκε πριν από την έναρξη του ARCAGE και επικεντρώθηκε σε λαχανικά, φρούτα και καφέ. Επομένως, οι διατροφικές μεταβλητές στο γαλλικό κέντρο αλληλεπικαλύπτονται με αυτές του βασικού διατροφικού ερωτηματολογίου ARCAGE, αλλά δεν ήταν πανομοιότυπες και δεν καταγράφηκαν	Κατανάλωση ελαιολάδου είτε στις σαλάτες είτε για χρήση στο μαγείρεμα, μεγαλύτερη έναντι μικρότερης από μια διάμεση τιμή	Δεν έχει επικυρωθεί επίσημα	Προσαρμογή για το κέντρο μέσω διαστρωμάτωσης και ηλικίας, φύλου, δείκτη μάζας σώματος 2 χρόνια πριν από τη διάγνωση, ύψους, επίπεδο εκπαίδευσης, κατανάλωση αλκοόλ και κάπνισμα

Πρώτος συγγραφέας (Έτος)	Αριθμός ασθενών	Αριθμός μαρτύρων	Περίοδος μελέτης	Περιοχή	% ανδρών	Μέση ηλικία	Ηλικικό εύρος	Ορισμός/ χαρακτηριστικά ασθενών	Ορισμός μαρτύρων	Παράγοντες εξομείωσης	Ορισμός κατανάλωσης ελαιολάδου	Κατηγοριοποίηση της έκθεσης	Χαρακτηριστικά εξακρίβωσης της έκθεσης πχ. Ήταν το ερωτηματολόγιο επικυρωμένο/ επαναλήψιμο;	Παράγοντες προσαρμογής	
Nesic (2010)	45	90	2001-2003	Βελιγράδι, Σερβία	64.44 (ασθενείς)	Δ/Α	Δ/Α	Νέοι ασθενείς με ιστοπαθολογική διάγνωση αδιαφοροποίητου καρκινώματος ρινοφαρυγγικού τύπου	Άτομα με ορθοπεδικές διαταραχές και τραυματισμούς που δεν πάσχουν από κακοήθεις ασθένειες και που υποβλήθηκαν σε θεραπεία στο Ινστιτούτο Ορθοπεδικής Χειρουργικής "Banjska" στο Βελιγράδι και στο Ινστιτούτο Ορθοπεδικής Χειρουργικής και Τραυματολογίας, Κλινικό Κέντρο της Σερβίας, στο Βελιγράδι	Φύλο, ηλικία (± 3 έτη) και τόπος διαμονής (πόλη-χωριό)	πληροφορίες για τη συνολική πρόσληψη κρέατος, μαγειρεμένα λαχανικά, τσάι και ελαιόλαδο. Το ερωτηματολόγιο ARCAGE δεν τα περιελάμβανε όλα και βασίστηκε στη συχνότητα κατανάλωσης και όχι στις ποσότητες που καταναλώθηκαν.	Ερωτηματολόγια συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων	Συχνότητα κατανάλωσης ελαιολάδου: ποτέ ή σπάνια, μέτρια συχνή (από 2-3 trw έως 1-3 trw), συχνή (4-7 trw)	Δομημένο	Κανένας
Demetriou (2012)	934	815	Ιανουάριος 2004- Δεκέμβριος 2006	Κύπρος	0	56.1 (ασθενείς), 55.7 (μάρτυρες)	Δ/Α	Γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση με ιστολογικά επιβεβαιωμένη διάγνωση πρωτογενούς καρκίνου του μαστού από Ιανουάριο 1999 μέχρι Δεκέμβριο 2005	Μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες από τον γενικό πληθυσμό που παρακολούθησαν το εθνικό πρόγραμμα μαστογραφίας και έλαβαν αρνητικό αποτέλεσμα	Κανένας	Το ερωτηματολόγιο συχνότητας τροφίμων 32 ειδών σχεδιάστηκε για να καταγράψει τη συνήθη πρόσληψη τροφής ενός ατόμου κατά το προηγούμενο έτος. Η συχνότητα κατανάλωσης για κάθε είδος τροφής αναφέρθηκε ως αριθμός μερίδων καθημερινά, εβδομαδιαία ή μηνιαία, σπάνια καταναλώθηκε ή ποτέ. Τα μεγέθη μερίδας για τα τρόφιμα που καταναλώθηκαν αξιολογήθηκαν δείχνοντας στα άτομα εικόνες τυπικών μεσαίων μερίδων, που αποφασίστηκαν από έμπειρους διαιτολόγους. Το ερωτηματολόγιο περιελάμβανε επίσης ερωτήσεις σχετικά με το είδος	Αυξανόμενη κατανάλωση ελαιολάδου ανά 13 gpd	Μη επικυρωμένο	Ηλικία κατά τη συνέντευξη, οικογενειακό ιστορικό, ηλικία πρώτης πλήρους εγκυμοσύνης, χρήση θεραπειών αποκατάστασης ορμονών, άσκηση, ηλικία σε εμμηνόρροια, ύψος και δείκτη μάζας σώματος μετά την εμμηνόπαυση	

Πρώτος συγγραφέας (Έτος)	Αριθμός ασθενών	Αριθμός μαρτύρων	Περίοδος μελέτης	Περιοχή	% ανδρών	Μέση ηλικία	Ηλικικό εύρος	Ορισμός/ χαρακτηριστικά ασθενών	Ορισμός μαρτύρων	Παράγοντες εξομείωσης	Ορισμός κατανάλωσης ελαιολάδου	Κατηγοριοποίηση της έκθεσης	Χαρακτηριστικά εξακρίβωσης της έκθεσης π.χ. Ήταν το ερωτηματολόγιο επικυρωμένο/ επαναλήψιμο;	Παράγοντες προσαρμογής
Toklu (2018)	65	65	Δεκέμβριος 2016-Ιούνιος 2017	Τουρκία	0	Δ/Α	>18	Ασθενείς στο ογκολογικό κέντρο ημερήσιας περιθαλψής σε κρατικό πανεπιστήμιο στην Περιφέρεια Κεντρικής Ανατολίας της Τουρκίας. Τα κριτήρια συμπερίληψης για την ομάδα των ασθενών ήταν η ηλικία άνω των 18 ετών, έχοντας διαγνωστεί το πολύ για 2 μήνες με καρκίνο του μαστού, έχοντας τη γνωστική ικανότητα να κατανοούν και να απαντούν στις ερωτήσεις και να είναι σε θέση να επικοινωνούν. Τα κριτήρια αποκλεισμού προσδιορίστηκαν ως η διάγνωση με άλλη χρόνια ασθένεια εκτός από τον καρκίνο του μαστού, η εγκυμοσύνη ή ο θηλασμός κι η προηγούμενη διάγνωση καρκίνου	Στο νοσοκομείο, γυναίκες ηλικίας άνω των 18 ετών και χωρίς χρόνια ασθένεια συμπεριλήφθηκαν στην ομάδα των μαρτύρων, στην ίδια περιοχή συλλογής με τους ασθενείς	Κανένας	Ερωτηματολόγια συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων του λαδιού που χρησιμοποιήθηκε κατά το μαγείρεμα, εάν το ελαιόλαδο χρησιμοποιήθηκε σε σαλάτες και τι είδους επάλειψη χρησιμοποιήθηκε στο ψωμί.	Κατανάλωση ελαιολάδου (trw): ≤2 έναντι ημερησίως	Δ/Α	Κανένας
Franceschi (1991)	302	698	Ιούνιος 1985-1989	Ιταλία	81.4 (ολικά), 88.1 (ασθενείς), 78.5 (μάρτυρες)	59 (ασθενείς), 58 (μάρτυρες)	<75	Εισήχθησαν για ιστολογικά επιβεβαιωμένο καρκίνο της στοματικής κοιλότητας και του φάρυγγα στο Aviano Cancer Center και σε όλα τα άλλα τοπικά νοσοκομεία, κάτω των 75 ετών και μόνιμοι κάτοικοι της επαρχίας Πορτενόνε. Από τους μάρτυρες εξαιρέθηκαν ασθενείς που επί του παρόντος	Εισήχθησαν για μια μεγάλη ποικιλία άλλων παθήσεων στο Aviano Cancer Center και σε όλα τα άλλα τοπικά νοσοκομεία, κάτω των 75 ετών και μόνιμοι κάτοικοι της επαρχίας Πορτενόνε. Από τους μάρτυρες εξαιρέθηκαν ασθενείς που επί του παρόντος	Δεν πραγματοποιήθηκε ατομική προσομοίωση, αλλά οι περιοχές στρατολόγησης των ασθενών και των μαρτύρων ήταν	Οι ασθενείς ρωτήθηκαν για τη συχνότητα κατανάλωσης ανά εβδομάδα 40 επιλεγμένων ειδών διατροφής πριν από την έναρξη της νόσου που οδήγησε στην τρέχουσα εισαγωγή. Αποκλείστηκαν περιπτώσεις με οποιαδήποτε σημαντική αλλαγή στην κατανάλωση των ίδιων	Οι μετρήσεις της κατανάλωσης ειδών διατροφής και της πρόσληψης μικροθρεπτικών συστατικών υποδιαφέρθηκαν σε 3 επίπεδα	Τυποποιημένο ερωτηματολόγιο	Κανένας

Πρώτος συγγραφέας (Έτος)	Αριθμός ασθενών	Αριθμός μαρτύρων	Περίοδος μελέτης	Περιοχή	% ανδρών	Μέση ηλικία	Ηλικικό εύρος	Ορισμός/ χαρακτηριστικά ασθενών	Ορισμός μαρτύρων	Παράγοντες εξομοίωσης	Ορισμός κατανάλωσης ελαιολάδου	Κατηγοριοποίηση της έκθεσης	Χαρακτηριστικά εξακρίβωσης της έκθεσης πχ. Ήταν το ερωτηματολόγιο επικυρωμένο/ επαναλήψιμο;	Παράγοντες προσαρμογής
								κάτοικοι της επαρχίας Πορντενόνε.	εισήχθησαν για κακοήθη διαταραχή, ασθένεια που σχετίζεται με την κατανάλωση αλκοόλ και καπνού ή μια κατάσταση που μπορεί να είχε ως αποτέλεσμα τροποποιήσει στη διατροφή.	αυστηρά συγκρίσιμες, πχ. οι μάρτυρες θα είχαν παραπεμφθεί, εάν είχαν προβληθεί από καρκίνο της στοματικής κοιλότητας και του φάρυγγα, στα νοσοκομεία όπου ήταν κι οι ασθενείς και αντιστρόφως.	τροφών κατά τη διάρκεια της δεκαετίας πριν από τη διάγνωση. Ωστόσο, οι αλλαγές στη διατροφή ήταν σπάνιες και σε καμία περίπτωση δεν ήταν σημαντικές ή αξιόλογες κι εμφανείς μεταξύ ασθενών και μαρτύρων. Έτσι, για όλους τους αναλυτικούς σκοπούς, λήφθηκαν υπόψη μόνο πληροφορίες σχετικά με την πρόσφατη διατροφή.	(χαμηλό, ενδιάμεσο, υψηλό) όπου το καθένα περιλαμβάνει, στο μέτρο του δυνατού, τον ίδιο αριθμό ασθενών και μαρτύρων συνδυαστικά (κατά προσέγγιση τριτημόρια): χαμηλό, (T1), ενδιάμεσο (T2) κι υψηλό (T3)		
Richardson (1991)	399	504	Φεβρουάριος 1983-Απρίλιο 1987	Νότια Γαλλία	0	52.4±8.6 (ασθενείς), 50.4±9.4 (μάρτυρες)	Ασθενείς 28-66	Ιστολογικά επιβεβαιωμένο πρωτογενές καρκίνωμα του μαστού με νωσηλία σε νοσοκομείο (Paul Lamarque Center, Montpellier) χωρίς προηγούμενη θεραπεία.	Γυναίκες εισήχθησαν για πρώτη φορά σε 3 κλινικές: νευρολογικές, νευροχειρουργικές σε κοντινό νοσοκομείο ή νοσηλεύθηκαν για γενική χειρουργική επέμβαση σε μια μεγάλη κλινική. Όλες αυτές οι γυναίκες ήρθαν για πρώτη διάγνωση και ως εκ τούτου δεν υποβόλλονταν σε θεραπεία για χρόνιας παθήσεις. Αποκλείσαμε από τους μάρτυρες μόνο γυναίκες που εισήχθησαν σε αυτές τις 2 κλινικές για νεοπλασματικές ή καρδιαγγειακές παθήσεις.	Παρόμοια ηλικία και από την ίδια γεωγραφική περιοχή κατοικίας.	Διατροφικό ιστορικό βάσει λίστας προσαρμοσμένη στη χώρα, εκτός από το ότι η λίστα τροφίμων περιορίστηκε σε βασικά είδη για ζωικές πρωτεΐνες, λιπίδια και κάποιια κατανάλωση βιταμινών.	Πραγματοποιήθηκε αξιολόγηση του μεγέθους της μερίδας, είτε άμεσα σε γραμμάρια, είτε με αναφορά σε μία προκαθορισμένη μερίδα, δίνοντας ικανοποιητική ποσοτικοποίηση και συγκρισιμότητα μεταξύ των ατόμων. Καμία πρόσληψη (1), ≤34.614 grw (2), >34.614 grw (3)	Επικυρωμένο	Ηλικία, κατάσταση εμμηνόπαυσης, κατανάλωση αλκοόλ, οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού, ιστορικό καλοήθων παθήσεων του μαστού, ηλικία στην εμμηνόπαυση-εμμηνόρροια, ηλικία στην πρώτη εγκυμοσύνη κατά την πρώτη επίπεδο εκπαίδευσης.
Levi (1993)	107	318	Ιανουάριος 1990-Αύγουστος 1992	Βο, Ελβετία	0	54 (ασθενείς), 55 (μάρτυρες)	30-75	Γυναίκες με ιστολογικά επιβεβαιωμένο καρκίνο του μαστού ηλικίας 75 ετών και κάτω, που διαγνώστηκαν εντός του έτους πριν από τη συνέντευξη, οι οποίες είχαν εισαχθεί ή	Οι μάρτυρες ήταν γυναίκες ηλικίας <75 ετών των οποίων η πρωτογενής διάγνωση κρίθηκε ότι δεν σχετίζεται με οποιονδήποτε από τους γνωστούς ή ύποπτους παράγοντες κινδύνου για καρκίνο του	Δόθηκε προσοχή ώστε να ληφθούν ομάδες ασθενών και μαρτύρων από την ίδια γεωγραφική	Η διατροφική ενότιτα του ερωτηματολογίου περιείχε 40 είδη τροφίμων. Οι εβδομαδιαίες συχνότητες πρόσληψης κάθε είδους πριν την έναρξη των συμπτωμάτων	Μια αυτοαναφερόμενη υποκειμενική βαθμολογία χρησιμοποιήθηκε για να εκτιμηθεί το	Δομημένο	Κανένας

Πρώτος συγγραφέας (Έτος)	Αριθμός ασθενών	Αριθμός μαρτύρων	Περίοδος μελέτης	Περιοχή	% ανδρών	Μέση ηλικία	Ηλικικό εύρος	Ορισμός/ χαρακτηριστικά ασθενών	Ορισμός μαρτύρων	Παράγοντες εξομοίωσης	Ορισμός κατανάλωσης ελαιολάδου	Κατηγοριοποίηση της έκθεσης	Χαρακτηριστικά εξακρίβωσης της έκθεσης πχ. Ήταν το ερωτηματολόγιο επικυρωμένο/ επαναλήψιμο;	Παράγοντες προσαρμογής
Zaridze (1993)	92	110	1990	Μόσχα, Ρωσία	0	48.25	20-77	Πρόσφατα διαγνωσμένα κρούσματα καρκίνου του μαστού που παρατηρήθηκαν στην κλινική μαστού του Κέντρου Ερευνών Καρκίνου της Ρωσικής Ακαδημίας Ιατρικών Επιστημών. Κανένας από τους ασθενείς δεν είχε υποβληθεί προηγουμένως σε θεραπεία για καρκίνο του μαστού ή άλλους καρκίνους και κανένας δεν είχε απομακρυσμένες μεταστάσεις.	Γυναίκες που επισκέπτονται τους φίλους και τους συγγενείς τους που υποβλήθηκαν σε θεραπεία στο ίδιο Κέντρο Καρκίνου.	Κανένας	Η διατροφική έρευνα περιελάμβανε ερωτήσεις σχετικά με τη συχνότητα χρήσης διαφορετικών τύπων λιπών και ελαίων για καρύκευμα	1: όχι ή σπάνια, 2: 1- 2 τρω; 3: 1- 2 τρω; 4: >3 τρω	Δ/Α	Ηλικία στη συνέντευξη, εκπαίδευση, ηλικία κατά την πρώτη γέννηση, ηλικία στην εμμηνόπαυση, ηλικία στην εμμηνόπαυση, δείκτης μάζας σώματος.
Laouamri (2001)	72	72	1 ⁿ Ιανουαρίου υ 1994 - 31 ⁿ Δεκεμβρίου 1997	Αλγερία	Ασθενείς 73.6	Ασθενείς 41	Ασθενείς 9-70	Ασθενείς ρινοφαρυγγικού καρκίνου, που διαγνώστηκαν από την 1η Ιανουαρίου 1994 έως τις 31 Δεκεμβρίου 1997, και ζούσαν στην περιοχή του Setif. Οι ασθενείς επιλέχθηκαν από την το Τμήμα	Οι μάρτυρες επιλέχθηκαν εν μέρει από τον κατάλογο εκλογής της περιοχής για τα ενήλικα άτομα και εν μέρει από τους καταλόγους ακαδημαϊκών ιδρυμάτων για τα νεαρά άτομα	Ηλικία (± 2 ετών), φύλο, περιοχή διαμονής	Ερωτηματολόγιο που περιλαμβάνει πληροφορίες σχετικά με τη χρήση ελαιολάδου για μαγείρεμα για 20 χρόνια	Χρήση για 20 χρόνια (≥1 τρω). Η κατηγορία αναφοράς ήταν η μη κατανάλωση.	Κανένας	

Πρώτος συγγραφέας (Έτος)	Αριθμός ασθενών	Αριθμός μαρτύρων	Περίοδος μελέτης	Περιοχή	% ανδρών	Μέση ηλικία	Ηλικικό εύρος	Ορισμός/ χαρακτηριστικά ασθενών	Ορισμός μαρτύρων	Παράγοντες εξομίωσης	Ορισμός κατανάλωσης ελαιολάδου	Κατηγοριοποίηση της έκθεσης	Χαρακτηριστικά εξακρίβωσης της έκθεσης π.χ. Ήταν το ερωτηματολόγιο επικυρωμένο/ επαναλήψιμο;	Παράγοντες προσαρμογής
Pervaiz (2017)	401	385	Ιούλιος- Δεκέμβριος 2016	Τουρκοκυπριακός πληθυσμός	0	Δ/Α	≥45	Καταχώρισης καρκίνου της περιοχής Setif. Τα κριτήρια αποκλεισμού περιελάμβαναν την κατοικία εκτός της περιοχής Setif, άτομα ηλικίας άνω των 70 ετών, μη καρκινικούς τύπους όγκων, περιστατικά επιπολασμού, νεκρά περιστατικά.	Από δύο νοσοκομεία, μεταξύ Ιουλίου και Δεκεμβρίου 2016	Δ/Α	Χρησιμοποιείται μια τυποποιημένη διαδικασία συνέντευξης και οι πληροφορίες συλλέγονται χρησιμοποιώντας ένα δομημένο ερωτηματολόγιο από τους συμμετέχοντες αφού δώσουν ενημερωμένη φόρμα συγκατάθεσης, σχετικά με την ποσότητα κατανάλωσης συγκεκριμένων διατροφικών παραγόντων, δηλ. ελαιόλαδο. Όλη η πληροφορία δόθηκε από τους ίδιους τους συμμετέχοντες. Μόνο για τη συχνότητα και όχι για την ποσότητα της χρήσης ελαιολάδου ρωτήθηκαν στο ερωτηματολόγιο.	Ημερήσια χρήση ελαιολάδου: ποτέ (1), μερικές φορές (2), καθημερινά (3)	Δ/Α	Ηλικία, δείκτης μάζας σώματος, οικογενειακό ιστορικό, ηλικία εμμηνόπαυσης, στην εμμηνόπαυση, ισότητα, θλασιμός, κάπνισμα, άσκηση και θεραπεία για την αποκατάσταση ορμονών.

Παράρτημα 4. Αξιολόγηση επιλέξιμων μελετών κούρτης με την κλίμακα Newcastle-Ottawa.

Μελέτη	Επιλογή				Συγκρισιμότητα	Έκβαση			Σκορ
	Αντιπροσωπευτικότητα των εκτεθειμένων	Επιλογή μη εκτεθειμένων	Εξακρίβωση της έκθεσης	Απουσία έκβασης στην αρχή	Συγκρισιμότητα ηλικίας κι άλλων παραγόντων	Αξιολόγηση της έκβασης	Επαρκής περίοδος παρακολούθησης (μέση τιμή ≥5 έτη)	Επάρκεια (πληρότητα) παρακολούθησης (ποσοστό απόκρισης ≥85%)	
Buckland (2013)	1	1	0	1	2	1	1	1	8
	<p>Η πλειοψηφία των συμμετεχόντων στρατολογήθηκε από τον γενικό πληθυσμό, επιλέχθηκε από καθορισμένη γεωγραφική περιοχή, με εξαίρεση τη Γαλλία (μέλη ασφαλιστικής) την Ουτρέχτη και Φλωρεντία (μέλη προγράμματος εξέτασης για καρκίνο του μαστού), Οξφόρδη (κυρίως χορτοφάγα μέλη) και μερικά κέντρα στην Ισπανία και την Ιταλία (κυρίως δότες αίματος).</p>	<p>Η πλειοψηφία των συμμετεχόντων στρατολογήθηκε από τον γενικό πληθυσμό, επιλέχθηκε από καθορισμένη γεωγραφική περιοχή, με εξαίρεση τη Γαλλία (μέλη ασφαλιστικής) την Ουτρέχτη και Φλωρεντία (μέλη προγράμματος εξέτασης για καρκίνο του μαστού), Οξφόρδη (κυρίως χορτοφάγα μέλη) και μερικά κέντρα στην Ισπανία και την Ιταλία (κυρίως δότες αίματος).</p>	<p>Χρησιμοποιήθηκαν επικυρωμένα ερωτηματολόγια συγκεκριμένα για κάθε χώρα για την καταγραφή της συνήθους διατροφής κατά το προηγούμενο έτος μέσω αυτοχορηγούμενων ημιποσοτικών ερωτηματολογίων συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων ή ερωτηματολογίων ιστορικού διατροφής που χορηγήθηκαν μέσω προσωπικής συνέντευξης και ημιποσοτικών ερωτηματολογίων συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων σε συνδυασμό με ένα αρχείο τροφίμων.</p>	<p>Αποκλείστηκαν γυναίκες με ιστορικό καρκίνου κατά τη στρατολόγηση</p>	<p>Προσαρμογή για δείκτη μάζας σώματος, ύψος, επίπεδο εκπαιδευσης, σωματική δραστηριότητα, κάπνισμα, κατάσταση εμμηνόπαυσης, ηλικία κατά την εμμηνόρροια, χρήση από του στόματος αντισύλληψης, θηλασμός, ηλικία κατά την πρώτη πλήρη εγκυμοσύνη, χρήση θεραπείας αντικατάστασης ορμονών, πρόσληψη κορεσμένου λίπους, πρόσληψη αλκοόλ, συνολική πρόσληψη ενέργειας και αμοιβαία προσαρμοσμένο μοντέλο για όλα τα άλλα συστατικά της ArMED διατροφής. Ανάλυση</p>	<p>Η παρακολούθηση βασίστηκε στα μητρώα καρκίνου του πληθυσμού για τη Δανία, την Ιταλία, τις Κάτω Χώρες, τη Νορβηγία, την Ισπανία, τη Σουηδία και το Ηνωμένο Βασίλειο. Ένας συνδυασμός μεθόδων χρησιμοποιήθηκε στη Γαλλία, τη Γερμανία και την Ελλάδα, συμπεριλαμβανομένων των ασφαλιστικών αρχείων, των μητρώων καρκίνου και της ενεργού παρακολούθησης μέσω των συμμετεχόντων και των συγγενών. Αυτοαναφερόμενες περιπτώσεις καρκίνου του μαστού επιβεβαιώθηκαν χρησιμοποιώντας κλινικά και παθολογικά αρχεία.</p>	<p>11.0±2.7</p>	<p>Η μελέτη μας βασίζεται σε 367,903 γυναίκες (πριν από τους αποκλεισμούς). Οι γυναίκες χωρίς πληροφορίες παρακολούθησης (n = 2892) αποκλείστηκαν.</p> <p>$2892/36903 = 7.8\%$</p>	

Μελέτη	Επιλογή				Συγκρισιμότητα	Έκβαση			Σκορ
	Αντιπροσωπευτικότητα των εκτεθειμένων	Επιλογή μη εκτεθειμένων	Εξακρίβωση της έκθεσης	Απουσία έκβασης στην αρχή		Συγκρισιμότητα ηλικίας κι άλλων παραγόντων	Αξιολόγηση της έκβασης	Επαρκής περίοδος παρακολούθησης (μέση τιμή ≥5 έτη)	
					παλινδρόμησης αναλογικών κινδύνων Cox στρωματοποιημένη ανά κέντρο και ηλικία				
Gnagnarella (2013)	0 Συμμετέχοντες στο πρόγραμμα διαλογής καρκίνου του πνεύμονα COSMOS, ασυμπτωματικοί εθελοντές ηλικίας 50 ετών και άνω ήταν επιλέξιμοι για ένταξη εάν ήταν καπνιστές	1 Συμμετέχοντες στο πρόγραμμα διαλογής καρκίνου του πνεύμονα COSMOS, ασυμπτωματικοί εθελοντές ηλικίας 50 ετών και άνω ήταν επιλέξιμοι για ένταξη εάν ήταν καπνιστές	0 Στην αρχή, το επικυρωμένο αυτοχορηγούμενο ερωτηματολόγιο συχνότητας τροφίμων (FFQ) που αναπτύχθηκε για το ιταλικό μέρος της EPIC διανεμήθηκε στους συμμετέχοντες.	1 Εκείνοι με κακοήθη νόσο (εκτός από τον καρκίνο του δέρματος που δεν έχει υποστεί θεραπεία με μελάνωμα) ή τη διάγνωση κακοήθους νόσου κατά τα προηγούμενα 5 χρόνια αποκλείστηκαν	1 Χωρίς προσαρμογή για την ηλικία, προσαρμογή για άλλους παράγοντες. Πολυμεταβλητό μοντέλο παλινδρόμησης αναλογικών κινδύνων προσαρμοσμένο για φρούτα και λαχανικά, ψάρια, κόκκινο κρέας, ελαιόλαδο, τσάι και κρασί	1 Διαγνώστηκε καρκίνος του πνεύμονα σε 178 άτομα που περιελάμβαναν 129 αδενοκαρκινώματα (72.5%), 21 καρκινώματα πλακωδών κυττάρων (11.8%), 14 περιστατικά μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (7.9%) και 14 άλλων ιστολογικών υποτύπων (7.9%).	1 5.7	1 Το πρωτόκολλο διαλογής και η αυστηρή παρακολούθηση των συμμετεχόντων εγγυήθηκαν την πληρότητα της ανίχνευσης των περιστατικών καρκίνου	6
Zubiri Oteiza (2011)	0 Ισπανική μελέτη κοόρτης SUN σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες <u>Carlos 2018</u> (Carlos <i>et al.</i> , 2018): Από τον Δεκέμβριο του 1999, οι απόφοιτοι του Πανεπιστημίου της	1 Ισπανική μελέτη κοόρτης SUN, απόφοιτοι Πανεπιστημίου της Ναβάρρα καθώς και άλλων ισπανικών πανεπιστημίων	1 Κατά την έναρξη, μόλις οι συμμετέχοντες αποδεχθούν να συμμετάσχουν στη μελέτη, λαμβάνουν ένα λεπτομερές ερωτηματολόγιο μέσω ταχυδρομείου ή email με	0 Καμία περιγραφή	1 Χωρίς προσαρμογή για την ηλικία, προσαρμογή για άλλους παράγοντες. Πολυπαραγοντικό μοντέλο, χωρίς περαιτέρω πληροφορίες	1 Περιστατικά επίπτωσης καρκίνου του μαστού διαγνώστηκαν από ιατρό και επιβεβαιώθηκαν με εξέταση των ιατρικών αρχείων των συμμετεχόντων.	1 6.1	0 Καμία περιγραφή	5

Μελέτη	Επιλογή				Συγκρισιμότητα	Έκβαση			Σκορ
	Αντιπροσωπευτικότητα των εκτεθειμένων	Επιλογή μη εκτεθειμένων	Εξακρίβωση της έκθεσης	Απουσία έκβασης στην αρχή		Συγκρισιμότητα ηλικίας κι άλλων παραγόντων	Αξιολόγηση της έκβασης	Επαρκής περίοδος παρακολούθησης (μέση τιμή ≥ 5 έτη)	
	Ναβάρρα καθώς και άλλων ισπανικών πανεπιστημίων, ηλικίας 20 ετών και άνω, κλήθηκαν να συμμετάσχουν. Αυτή η επιλογή από υψηλά μορφωμένους συμμετέχοντες αντιστοιχεί στην προσέγγιση που είναι γνωστή ως περιορισμός στην επιδημιολογία και εφαρμόστηκε στον έλεγχο για συγχυτική επίδραση από την κοινωνικοοικονομική κατάσταση		προσωπικό κωδικό για να απαντήσουν στο ερωτηματολόγιο στον ιστότοπο της SUN. Η διατροφή αξιολογείται χρησιμοποιώντας ημι-ποσοτικό ερωτηματολόγιο καταγραφής συχνότητας 136 τροφίμων το οποίο έχει επανειλημμένως επικυρωθεί σε Ισπανούς συμμετέχοντες.						
Toledo (2015)	0 Γυναίκες ηλικίας 60 έως 80 ετών χωρίς καρδιαγγειακή νόσο κατά την εγγραφή, οι οποίες είχαν είτε σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ή τουλάχιστον 3 από τους ακόλουθους κύριους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου: κάπνισμα, υπέρταση, αυξημένο επίπεδο λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας, χαμηλό	1 Η δοκιμή διεξήχθη σε πρωτοβάθμια κέντρα υγειονομικής περίθαλψης στην Ισπανία. Από το 2003 έως το 2009, 4282 γυναίκες ηλικίας 60 έως 80 ετών και με υψηλό κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου προσλήφθηκαν μετά από πρόσκληση από τους γιατρούς	1 Στην αρχή και έπειτα τριμηνιαία, οι διαιτολόγοι πραγματοποίησαν ατομικές και ομαδικές συνεδρίες, με έως και 20 συμμετέχοντες, ξεχωριστά για κάθε ομάδα. Στις κατάλληλες μεμονωμένες συνεδρίες, χρησιμοποιήθηκε	0 Καμία περιγραφή	2 Προσαρμογή για ηλικία, χρήση ορμονοθεραπείας, φυσική δραστηριότητα, δείκτης μάζας σώματος, κατανάλωση αλκοόλ, βασική τήρηση της μεσογειακής διατροφής, ηλικία κατά την εμμηνόπαυση,	1 Οι περιπτώσεις ορίστηκαν ως ο πρώτος επιθετικός καρκίνος του μαστού (Διεθνής Ταξινόμηση Ογκολογικών Νοσημάτων C50.1-C50.9). Η διαθεσιμότητα των αποτελεσμάτων από κυτταρολογική ή ιστολογική εξέταση	0 4.8±1.7	0 Για 122 συμμετέχοντες, δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με την πληρότητα της παρακολούθησης	5

Μελέτη	Επιλογή				Συγκρισιμότητα	Έκβαση			Σκορ
	Αντιπροσωπευτικότητα των εκτεθειμένων	Επιλογή μη εκτεθειμένων	Εξακρίβωση της έκθεσης	Απουσία έκβασης στην αρχή		Συγκρισιμότητα ηλικίας κι άλλων παραγόντων	Αξιολόγηση της έκβασης	Επαρκής περίοδος παρακολούθησης (μέση τιμή ≥ 5 έτη)	
	<p>επίπεδο λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας, υπέρβαρο ή παχυσαρκία ή οικογενειακό ιστορικό πρόωρης στεφανιαίας νόσου. Οι υποψήφιοι της μελέτης επιλέχθηκαν από βάσεις δεδομένων πρωτοβάθμιας ιατρικής περίθαλψης.</p>	<p>πρωτοβάθμιας περίθαλψης.</p>	<p>ένα ερωτηματολόγιο διαλογής 14 ειδών για να ελέγξει τη συμμόρφωση με τη μεσογειακή διατροφή, και ένα ερωτηματολόγιο διαλογής 9 ειδών χρησιμοποιήθηκε για να εκτιμηθεί η συμμόρφωση στη διαίτα ελέγχου. Οι συμμετέχοντες στην ομάδα ελέγχου έλαβαν επίσης διατροφική κατάρτιση κατά την επίσκεψη έναρξης και ολοκλήρωσαν το διατροφικό ερωτηματολόγιο 14 ειδών που χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της τήρησης της βασικής γραμμής στη μεσογειακή διατροφή. Στη συνέχεια, κατά τη διάρκεια των πρώτων 3 ετών της δοκιμής, έλαβαν ένα φυλλάδιο που</p>		<p>συνολική πρόσληψη ενέργειας, κατάσταση καπνίσματος, διαδεδομένος σακχαρώδης διαβήτης, οικογενειακό ιστορικό καρκίνου και χρήση στατινών</p>	<p>Αν και δεν ζητήθηκαν πληροφορίες σχετικά με τις βιολογικές παραμέτρους για να γίνει αποδεκτή μια περίπτωση ασθενούς, τα ιατρικά αρχεία εξετάστηκαν για να εξαχθούν αυτές οι πληροφορίες. Περιστατικά ασθενών έως την 1η Δεκεμβρίου 2010 εντοπίστηκαν από 2 πηγές: αναθεώρηση όλων των ιατρικών αρχείων κάθε συμμετέχοντα από μια ομάδα ιατρών (τυφλή ως προς την παρέμβαση), τόσο στο επίπεδο πρωτοβάθμιας υγειονομικής περίθαλψης όσο και σε επίπεδο νοσοκομείου και πιστοποιητικών θανάτου. Μια επιτροπή κλινικών εκδηλώσεων τυφλή για την παρέμβαση και τις διατροφικές πληροφορίες των συμμετεχόντων έκρινε</p>			

Μελέτη	Επιλογή				Συγκρισιμότητα	Έκβαση			Σκορ
	Αντιπροσωπευτικότητα των εκτεθειμένων	Επιλογή μη εκτεθειμένων	Εξακρίβωση της έκθεσης	Απουσία έκβασης στην αρχή		Συγκρισιμότητα ηλικίας κι άλλων παραγόντων	Αξιολόγηση της έκβασης	Επαρκής περίοδος παρακολούθησης (μέση τιμή ≥ 5 έτη)	
			<p>εξηγούσε τη δίαιτα χαμηλών λιπαρών σε ετήσια βάση. Ωστόσο, η συνειδητοποίηση ότι το πιο σπάνιο πρόγραμμα επισκέψεων και η λιγότερο έντονη υποστήριξη για την ομάδα των μαρτύρων ενδέχεται να αποτελούν περιορισμούς της δοκιμής μας ώθησε να τροποποιήσουμε το πρωτόκολλο τον Οκτώβριο του 2006. Στη συνέχεια, οι συμμετέχοντες που είχαν ανατεθεί στη δίαιτα ελέγχου έλαβαν εξατομικευμένες συμβουλές και προσκλήθηκαν σε ομαδικές συνεδρίες με την ίδια συχνότητα και ένταση με αυτές των ομάδων μεσογειακής διατροφής, με τη</p>			<p>όλα τα τελικά σημεία χρησιμοποιώντας προκαθορισμένα κριτήρια.</p>			

Μελέτη	Επιλογή				Συγκρισιμότητα ηλικίας κι άλλων παραγόντων	Έκβαση			Σκορ
	Αντιπροσωπευτικότητα των εκτεθειμένων	Επιλογή μη εκτεθειμένων	Εξακρίβωση της έκθεσης	Απουσία έκβασης στην αρχή		Αξιολόγηση της έκβασης	Επαρκής περίοδος παρακολού θησης (μέση τιμή ≥5 έτη)	Επάρκεια (πληρότητα) παρακολούθησ ης (ποσοστό απόκρισης ≥85%)	
			χρήση ενός ξεχωριστού ερωτηματολογίου 9 ειδών. Κατά τη διάρκεια της μελέτης, οι μάρτυρες έλαβαν μη διατροφικά δώρα ως κίνητρα.						

Παράρτημα 5. Αξιολόγηση επιλέξιμων μελετών ασθενών-μαρτύρων με την κλίμακα Newcastle-Ottawa.

Μελέτη	Επιλογή				Συγκρισιμότητα	Έκθεση			Σύνολο
	Επαρκής ορισμός ασθενών	Αντιπροσωπευτικότητα ασθενών	Επιλογή μαρτύρων	Ορισμός μαρτύρων		Συγκρισιμότητα ηλικίας κι άλλων παραγόντων	Αξιολόγηση της έκθεσης	Ίδια μέθοδος εξακρίβωσης για ασθενείς και μάρτυρες	
Trichopoulos (1995)	1	1	0	1	2	1	1	1	8
	Γυναίκες με πρόσφατα διαγνωσμένο καρκίνο του μαστού, ιστολογικά επιβεβαιωμένο	Κατά τη διάρκεια μιας τριετούς περιόδου (1989-1991), εισήχθησαν σε τέσσερα μεγάλα νοσοκομεία στην ευρύτερη περιοχή της Αθήνας	2:1 αναλογία μαρτύρων/ασθενών: ένας επισκέπτης νοσοκομείου (δεν περιλαμβάνονται συγγενείς πρώτου βαθμού ή γυναίκες που είχαν κάποτε καρκίνο του μαστού), ένας ορθοπεδικός ασθενής από το κύριο νοσοκομείο ατυχημάτων της Αθήνας και του Πειραιά (ανάλογα με την κατοικία του ασθενούς)	Δεν περιλαμβάνονται συγγενείς πρώτου βαθμού ή γυναίκες που είχαν κάποτε καρκίνο του μαστού	Εντός ± 5 ετών από την ηλικία του ασθενούς και από την ίδια περιοχή κατοικίας	Η συνέντευξη περιελάμβανε ένα επικυρωμένο, ημιποσοτικό ερωτηματολόγιο συχνότητας τροφίμων (115 είδη τροφίμων). Οι ερευνητές ήταν τυφλοί ως προς τους ασθενείς ή τους μάρτυρες του ατόμου	Όλοι οι μάρτυρες ερωτήθηκαν στο νοσοκομείο με τη χρήση του ίδιου ερωτηματολογίου που χρησιμοποιήθηκε για τους ασθενείς. Κάθε τριάδα ασθενών-μαρτύρων ερωτήθηκε από τον ίδιο ειδικά εκπαιδευμένο ερευνητή	Από τις 873 ιστολογικά επιβεβαιωμένες περιπτώσεις καρκίνου, 820 τελικά συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη (ποσοστό συμμετοχής 94%, συνολικό ποσοστό μη απόκρισης 6.1%). Εντοπίστηκαν οκτακόσια τριάντα επιλέξιμα άτομα ως νοσοκομειακοί μάρτυρες, από τα οποία τα 795 (96%) ερωτήθηκαν. Παρομοίως, εντοπίστηκαν 808 επιλέξιμοι μάρτυρες-επισκέπτες, εκ των οποίων οι 753 (93%) ερωτήθηκαν.	

Μελέτη	Επιλογή				Συγκρισιμότητα	Έκθεση			Σύνολο
	Επαρκής ορισμός ασθενών	Αντιπροσωπευτικότητα ασθενών	Επιλογή μαρτύρων	Ορισμός μαρτύρων		Συγκρισιμότητα ηλικίας κι άλλων παραγόντων	Αξιολόγηση της έκθεσης	Ίδια μέθοδος εξακρίβωσης για ασθενείς και μάρτυρες	
								Συνολικά 1548 μάρτυρες από τις δύο σειρές συμπεριλήφθηκαν τελικά στη μελέτη (συνολικό ποσοστό μη απόκρισης για τους μάρτυρες 5.5%).	
Martin-Moreno (1994)	1	1	1	1	2	1	1	0	8
	<p>Ιστολογικά επιβεβαιωμένος, πρώτη διάγνωση καρκίνου του μαστού, ηλικίας μεταξύ 18 και 75 ετών, χωρίς προηγούμενη διάγνωση καρκίνου του μαστού</p>	<p>Καταχωρημένες στους δημοτικούς καταλόγους ως κάτοικοι μιας από τις περιοχές μελέτης για τουλάχιστον 5 χρόνια. Το συστηματικό σφάλμα επιλογής ήταν απίθανο δεδομένου ότι σχεδόν όλες οι περιπτώσεις ασθενών εντός του πληθυσμού της μελέτης αξιολογήθηκαν και οι μάρτυρες επιλέχθηκαν τυχαία</p>	<p>Τυχαία επιλογή γυναικών από τους δημοτικούς καταλόγους των 5 ισπανικών περιοχών που περιλαμβάνονται στη μελέτη, μεταξύ 18 και 75 ετών, χωρίς προηγούμενη διάγνωση καρκίνου του μαστού, και που είναι καταχωρημένες στους δημοτικούς καταλόγους ως κάτοικοι μιας από τις περιοχές μελέτης για τουλάχιστον 5 χρόνια.</p>	<p>Χωρίς καμία προηγούμενη διάγνωση καρκίνου του μαστού</p>	<p>Οι μάρτυρες εξομοιώθηκαν αναλογικά με τους ασθενείς ως προς την ηλικία (εύρος 5 χρόνων). Προσαρμογή για την κοινωνικοοικονομική κατάσταση ηλικιακής ομάδας, γεωγραφική περιοχή (επαρχία), δείκτη Quetelet και συνολική πρόσληψη ενέργειας.</p>	<p>Ένα επικυρωμένο, ημιποσοτικό (118 είδη τροφίμων) ερωτηματολόγιο συμπληρώθηκε από τους ασθενείς και τους μάρτυρες. Παρόλο που προσπαθήσαμε να ελαχιστοποιήσουμε τη μεροληψία των ερωτηθέντων εκπαιδεύοντας και τυφλοποιώντας τους ερευνητές μας ως προς τις υποθέσεις που μελετήθηκαν, ήταν δύσκολο να αποκρύψουμε την κατάσταση των ερωτηθέντων. Οι ερωτήσεις κλειστού</p>	<p>Ένα επικυρωμένο, ημιποσοτικό ερωτηματολόγιο συμπληρώθηκε από τους ασθενείς και τους μάρτυρες.</p>	<p>Αρχικά, 855 γυναίκες ήταν επιλέξιμες για συμμετοχή στη μελέτη. Ένας μικρός αριθμός ασθενών δεν συμπεριλήφθηκε για διάφορους λόγους, με ελαφρώς πάνω από τους μισούς να εξαιρούνται (56 άτομα, 6.5%) επειδή αρνήθηκαν να λάβουν μέρος στη συνέντευξη.</p> <p>Από τις 1200 γυναίκες που προσκλήθηκαν να</p>	

Μελέτη	Επιλογή				Συγκρισιμότητα	Έκθεση			Σύνολο
	Επαρκής ορισμός ασθενών	Αντιπροσωπευτικότητα ασθενών	Επιλογή μαρτύρων	Ορισμός μαρτύρων		Συγκρισιμότητα ηλικίας κι άλλων παραγόντων	Αξιολόγηση της έκθεσης	Ίδια μέθοδος εξακρίβωσης για ασθενείς και μάρτυρες	
						τύπου στο ερωτηματολόγιο και ένα λεπτομερές εγχειρίδιο του ερευνητή ήταν επιπλέον προσπάθειες για τη μείωση αυτής της πιθανής πηγής συστηματικού σφάλματος.		συμμετάσχουν, 988 μάρτυρες (82%) συμπεριλήφθηκαν τελικά στη μελέτη. Όπως και με τους ασθενείς, ο κύριος λόγος αποκλεισμού ήταν η άρνηση συμμετοχής στη συνέντευξη (153 άτομα, 13%).	
La Vecchia (1995)	1	1	0	1	2	1	1	1	8
	Γυναίκες με ιστολογικά επιβεβαιωμένο καρκίνο του μαστού	Που εισήχθησαν στα μεγάλα νοσοκομεία και στα γενικά νοσοκομεία στις περιοχές υπό παρακολούθηση	Γυναίκες που κατοικούν στις ίδιες γεωγραφικές περιοχές και εισήχθησαν για οξείες καταστάσεις στο ίδιο δίκτυο νοσοκομείων όπου είχαν εντοπιστεί κρούσματα.	Οι γυναίκες δεν συμπεριλήφθηκαν εάν είχαν εισαχθεί για γυναικολογικές, ορμονικές, νεοπλασματικές ή πεπτικές ασθένειες	Προσαρμογή για το κέντρο μελέτης, ηλικία, εκπαίδευση, ηλικία κατά την πρώτη γέννηση, κατάσταση εμμηνόπαυσης, αλκοόλ, συνολική πρόσληψη ενέργειας και τα διάφορα είδη ελαίων και λιπών	Δομημένο επικυρωμένο ερωτηματολόγιο χρησιμοποιήθηκε. Το ερωτηματολόγιο διατροφικής συχνότητας που δόθηκε στη συνέντευξη περιελάμβανε 78 τρόφιμα, ομάδες τροφίμων ή συνταγές.	Το ίδιο δομημένο ερωτηματολόγιο και εγχειρίδιο κωδικοποίησης χρησιμοποιήθηκε σε όλα τα κέντρα μελέτης, όλοι οι ερευνητές εκπαιδεύτηκαν κεντρικά και το ερωτηματολόγιο δοκιμάστηκε για αξιοπιστία και αναπαραγωγιμότητα.	Κατά μέσο όρο, λιγότερο από το 4% των ασθενών και των μαρτύρων που προσεγγίστηκαν για συνέντευξη αρνήθηκαν να συμμετάσχουν	
Morales Suárez-Varela (1998)	1	1	0	1	0	1	1	1	6
	Οι ασθενείς ήταν γυναίκες με ιστολογικά	Απρίλιος-Νοέμβριος 1997 στο νοσοκομείο Dr.	Γυναίκες χωρίς προηγούμενο ιστορικό καρκίνου,	Γυναίκες χωρίς προηγούμενο ιστορικό καρκίνου	Οι ασθενείς δεν εξομοιώθηκαν ατομικά με τους	Ερωτηματολόγιο καταγραφής συχνότητας	Ερωτηματολόγιο καταγραφής συχνότητας	Όλοι οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν	

Μελέτη	Επιλογή				Συγκρισιμότητα	Έκθεση			Σύνολο
	Επαρκής ορισμός ασθενών	Αντιπροσωπευτικότητα ασθενών	Επιλογή μαρτύρων	Ορισμός μαρτύρων		Συγκρισιμότητα ηλικίας κι άλλων παραγόντων	Αξιολόγηση της έκθεσης	Ίδια μέθοδος εξακρίβωσης για ασθενείς και μάρτυρες	
	επιβεβαιωμένο πρωτογενή καρκίνο του μαστού και οι οποίες δεν είχαν διαγνωστεί περισσότερο από ένα χρόνο πριν από τη συνέντευξη, ούτε είχαν διαγνωστεί με καρκίνο σε άλλες περιοχές	Peset της Βαλένθια	από την ίδια περιοχή, εισήχθησαν στο νοσοκομείο για μη χρόνιες, μη νεοπλασματικές, μη γυναικολογικές παθήσεις.		μάρτυρες, αλλά ήταν συγκρίσιμοι όσον αφορά την ηλικία και την περιοχή διαμονής	κατανάλωσης τροφίμων που περιελάμβανε 100 είδη και διήρκεσε 30 λεπτά	κατανάλωσης τροφίμων που διήρκεσε 30 λεπτά	στη μελέτη συμφώνησαν να συμμετάσχουν και κανένας δεν απορρίφθηκε ή αρνήθηκε να συμμετάσχει στη μελέτη	
Franceschi (1999)	1	1	0	1	2	1	1	1	8
	Ιστολογικά επιβεβαιωμένος καρκίνος της στοματικής κοιλότητας και του φάρυγγα που έχει διαγνωστεί όχι περισσότερο από 1 έτος πριν από τη συνέντευξη και χωρίς προηγούμενη διάγνωση καρκίνου σε οποιοδήποτε σημείο	Μία μελέτη ασθενών-μαρτύρων για τον καρκίνο της στοματικής κοιλότητας και του φάρυγγα πραγματοποιήθηκε από τον Ιανουάριο 1992 μέχρι τον Νοέμβριο του 1997 σε 2 περιοχές της Ιταλίας	Κανένα ιστορικό καρκίνου, που εισήχθησαν σε μεγάλα νοσοκομεία στις ίδιες περιοχές στρατολόγησης με τους ασθενείς	Που είχαν οξείες, μη νεοπλασματικές παθήσεις που δεν σχετίζονται με το κάπνισμα, την κατανάλωση αλκοόλ και μακροχρόνιες τροποποιήσεις της διατροφής.	Προσαρμογή για την ηλικία, κέντρο, φύλο, εκπαίδευση, συνήθεια καπνίσματος, συνολική πρόσληψη αλκοόλ και ενέργειας, καθώς και όλα τα παραπάνω έλαια και λιπαρά, συνολική κατανάλωση λαχανικών	Το ερωτηματολόγιο που δόθηκε από τν ερευνητή (FFQ, 78 τρόφιμα ή συνταγές), είχε ικανοποιητική εγκυρότητα και επαναληψιμότητα, αναπτύχθηκε για να αξιολογήσει τη συνήθη διατροφή των ατόμων, συμπεριλαμβανομένης της συνολικής ενέργειας	Η μέση εβδομαδιαία συχνότητα κατανάλωσης συγκεκριμένων τροφίμων ή ομάδων τροφίμων, καθώς και σύνθετες συνταγές (συμπεριλαμβανομένων των πιο συνηθισμένων στην ιταλική διατροφή) κατά τη διάρκεια των 2 ετών πριν από τη διάγνωση καρκίνου ή την εισαγωγή στο νοσοκομείο (για τους ελέγχους)	Κατά μέσο όρο, περίπου το 5% των μαρτύρων που προσεγγίστηκαν κατά τη διάρκεια της παραμονής στο νοσοκομείο αρνήθηκαν να συμμετάσχουν στη συνέντευξη	

Μελέτη	Επιλογή				Συγκρισιμότητα	Έκθεση			Σύνολο
	Επαρκής ορισμός ασθενών	Αντιπροσωπευτικότητα ασθενών	Επιλογή μαρτύρων	Ορισμός μαρτύρων		Συγκρισιμότητα ηλικίας κι άλλων παραγόντων	Αξιολόγηση της έκθεσης	Ίδια μέθοδος εξακρίβωσης για ασθενείς και μάρτυρες	
							καταγράφηκε.		
12115553 Bosetti (2002)	1	1	0	1	2	1	1	0	7
	Ιστολογικά επιβεβαιωμένο καρκίνωμα πλακωδών κυττάρων του λάρυγγα, που διαγνώστηκε όχι περισσότερο από 1 έτος πριν από τη συνέντευξη	Οι ασθενείς ήταν 527 και εισήχθησαν σε μεγάλα πανεπιστημιακά και γενικά νοσοκομεία σε 2 ιταλικές περιοχές	Που εισήχθησαν στα ίδια νοσοκομεία με τους ασθενείς	Για ένα ευρύ φάσμα οξέων, μη νεοπλασματικών παθήσεων, που δεν σχετίζονται με το κάπνισμα, την κατανάλωση αλκοόλ και τη μακροχρόνια τροποποίηση της διατροφής	Αναλογική εξομοίωση με τους ασθενείς σε ηλικιακές ομάδες 5 ετών κι ανάλογα με το φύλο, την περιοχή κατοικίας	Η συνήθης διατροφή των ατόμων κατά τη διάρκεια των 2 ετών πριν από τη διάγνωση του καρκίνου ή την εισαγωγή στο νοσοκομείο διερευνήθηκε μέσω ενός FFQ που χορηγήθηκε από συνέντευξη (78 τρόφιμα και ποτά). Το FFQ έδειξε ικανοποιητική εγκυρότητα και επαναληψιμότητα.	Το ερωτηματολόγιο χορηγήθηκε στους ασθενείς και τους μάρτυρες από τους ίδιους ερευνητές υπό παρόμοιες συνθήκες	Καμία πληροφορία για το ποσοστό μη απόκρισης	
12146851 Bosetti (2002)	1	1	0	1	2	1	1	1	8
	Με ιστολογικά επιβεβαιωμένο επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών	Που εισήχθησαν σε μεγάλα πανεπιστημιακά και γενικά νοσοκομεία στις υπό μελέτη περιοχές	Που εισήχθησαν στο ίδιο δίκτυο νοσοκομείων με τους ασθενείς	Για οξείες, μη κακοήθεις και μη γυναικολογικές παθήσεις, που δεν σχετίζονται με ορμονικές ή πεπτικές παθήσεις και για μακροχρόνιες τροποποιήσεις της διατροφής.	Αναλογικά εξομοιωμένοι με τους ασθενείς σε 5 χρόνων ηλικιακές ομάδες, στρατολογημένοι στην ίδια περιοχή και που εισήχθησαν στο ίδιο δίκτυο νοσοκομείων με τους ασθενείς. Προσαρμογή για	Η συνήθης διατροφή των υποκειμένων διερευνήθηκε μέσω ενός επικυρωμένου, αναπαραγωγίμου, FFQ. Όσον αφορά το σφάλμα ανάκλησης, είναι απίθανες οι συστηματικές διαφορές μεταξύ ασθενών και μαρτύρων σχετικά με τις πληροφορίες για	Ένα τυποποιημένο ερωτηματολόγιο χορηγήθηκε και στους ασθενείς και τους μάρτυρες από κεντρικά εκπαιδευμένους ερευνητές κατά τη διάρκεια της παραμονής τους στο νοσοκομείο	Λιγότερο από το 4% των ασθενών και των μαρτύρων που προσεγγίστηκαν αρνήθηκαν να λάβουν μέρος σε συνέντευξη	

Μελέτη	Επιλογή				Συγκρισιμότητα	Έκθεση			Σύνολο
	Επαρκής ορισμός ασθενών	Αντιπροσωπευτικότητα ασθενών	Επιλογή μαρτύρων	Ορισμός μαρτύρων		Συγκρισιμότητα ηλικίας κι άλλων παραγόντων	Αξιολόγηση της έκθεσης	Ίδια μέθοδος εξακρίβωσης για ασθενείς και μάρτυρες	
					ηλικία, κέντρο μελέτης, εκπαίδευση, έτος συνέντευξης, από του στόματος αντισυλληπτικά, συνολική πρόσληψη ενέργειας και όλα τα πρόσθετα λίπη	την πρόσληψη λίπους, και ιδιαίτερα για τον τύπο λίπους, επειδή η σημασία αυτών των ζητημάτων ήταν πιθανώς άγνωστη στα περισσότερα από τα άτομα που ερωτήθηκαν			
Garcia-Segovia (2006)	1	1	1	0	2	1	1	0	7
	Ιστολογικά επιβεβαιωμένη πρώτη διάγνωση καρκίνου του μαστού από τα πανεπιστημιακά νοσοκομεία των Καναρίων Νήσων	Η μελέτη διεξήχθη μεταξύ 1999 και 2001 στο Λας Πάλμας και στη Σάντα Κρουζ της Τενερίφης στα νοσοκομεία των Καναρίων Νήσων	Τυχαία επιλογή από τους συμμετέχοντες στην έρευνα διατροφής των Καναρίων Νήσων (Encuesta de Nutricionn Canarias, ENCA)	Καμία περιγραφή	Προσαρμογή για την ηλικία, κατάσταση καπνισματος, επίπεδο εκπαίδευσης, καλοήθειες παθήσεις του μαστού, κατάσταση εμμηνόπαυσης, δείκτη μάζας σώματος και τετραγωνισμένο δείκτης μάζας σώματος	Διαπροσωπική συνέντευξη, επικυρωμένο ημιποσοτικό ερωτηματολόγιο συχνότητας τροφίμων (88 είδη) χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της συνήθους διατροφής των συμμετεχόντων	Διαπροσωπική συνέντευξη πραγματοποιήθηκε σε νοσοκομείο (για τους ασθενείς) ή σε εγκαταστάσεις πρωτοβάθμιας περίθαλψης (για τους μάρτυρες) από εκπαιδευμένο προσωπικό	Καμία πληροφορία για το ποσοστό μη αποκρίσις	
Bessaoud (2008)	1	1	1	0	2	1	1	0	7
	Προσπαθήσαμε να στρατολογήσουμε όλους αυτούς τους ασθενείς που διαγνώστηκαν	Γαλλόφωνες, που κατοικούσαν στη νότια Γαλλία, χωρίς προηγούμενο ιστορικό καρκίνου	Επιλέχθηκαν τυχαία από τη λίστα των κατοίκων που παρέχονται από τον εκλογικό κατάλογο	Καμία περιγραφή	Σε κάθε ασθενή αντιστοιχίσαν 2 μάρτυρες ανάλογα με την ηλικία (± 1 έτος)	Τα δεδομένα ελήφθησαν μέσω ενός δομημένου, επικυρωμένου ερωτηματολογίου που	Η διατροφή αξιολογήθηκε με ένα επικυρωμένο ερωτηματολόγιο συχνότητας	Μεταξύ των ερωτηθέντων, το ποσοστό συμμετοχής ήταν 90.8% για τους	

Μελέτη	Επιλογή				Συγκρισιμότητα	Έκθεση			Σύνολο
	Επαρκής ορισμός ασθενών	Αντιπροσωπευτικά τητα ασθενών	Επιλογή μαρτύρων	Ορισμός μαρτύρων	Συγκρισιμότητα ηλικίας κι άλλων παραγόντων	Αξιολόγηση της έκθεσης	Ίδια μέθοδος εξακρίβωσης για ασθενείς και μάρτυρες	Ποσοστό μη απόκρισης	
	πρόσφατα με πρωτοπαθή καρκίνο του μαστού που επιβεβαιωμένου ιστολογικά μεταξύ Ιουνίου 2002 και Δεκεμβρίου 2004. Όλοι οι ιστολογικοί τύποι καρκίνου του μαστού επιλέχθηκαν εκτός από το λοβικό καρκίνωμα <i>in situ</i> . Οι ασθενείς εντοπίστηκαν τόσο από τα χειρουργικά κέντρα όσο και από τα ιατρικά αρχεία των τριών κύριων περιφερειακών κέντρων φροντίδας	του μαστού.			και την περιοχή κατοικίας (αγροτική / αστική)	χορηγήθηκε από δύο εκπαιδευμένους ερευνητές	τροφίμων	ασθενείς και 71.6% για τους μάρτυρες	
Lagiou (2009)	1	1	0	1	2	1	1	0	7
	Ιστολογικά ή κυτταρολογικά επιβεβαιωμένος καρκίνος της στοματικής κοιλότητας, του φάρυγγα (εξαιρουμένου του ρινοφάρυγγα), του λάρυγγα και του οισοφάγου.	Πολυκεντρική μελέτη ασθενών-μαρτύρων-14 κέντρα, 2002-2005 σε όλα τα κέντρα εκτός Παρισιού	Εκτός από το Ηνωμένο Βασίλειο, χρησιμοποιήθηκαν νοσοκομειακοί μάρτυρες για τη διευκόλυνση της συλλογής δειγμάτων αίματος	Οι πρόσφατα διαγνωσμένες ασθενείες έγιναν δεκτές και αποκλείστηκαν οι διαγνώσεις που σχετίζονται με το αλκοόλ, τον καπνό ή τις διατροφικές πρακτικές. <u>18830131 Lagiou</u>	Αναλογική εξομοίωση μαρτύρων με τους ασθενείς βάσει φύλου, ηλικίας (σε 5-ετείς ομάδες) και περιοχή κατοικίας	Οι διατροφικές συνήθειες αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας ένα ημι-ποσοτικό ερωτηματολόγιο συχνότητας τροφίμων	<u>18830131 Lagiou 2009</u> (Lagiou, Georgila, <i>et al.</i> , 2009): Ασθενείς και μάρτυρες υποβλήθηκαν σε πανομοιότυπες συνεντεύξεις κατά τις οποίες συμπλήρωσαν ένα ερωτηματολόγιο για τον τρόπο	<u>18830131 Lagiou 2009</u> (Lagiou, Georgila, <i>et al.</i> , 2009): Τα ποσοστά συμμετοχής ήταν ικανοποιητικά για τους ασθενείς και τους μάρτυρες. Συνολικά 3061 ασθενείς και 3571 μάρτυρες προσεγγίστηκαν	

Μελέτη	Επιλογή				Συγκρισιμότητα	Έκθεση			Σύνολο
	Επαρκής ορισμός ασθενών	Αντιπροσωπευτικότητα ασθενών	Επιλογή μαρτύρων	Ορισμός μαρτύρων		Συγκρισιμότητα ηλικίας κι άλλων παραγόντων	Αξιολόγηση της έκθεσης	Ίδια μέθοδος εξακρίβωσης για ασθενείς και μάρτυρες	
				2009 (Lagiou, Georgila, <i>et al.</i> , 2009): Από τους 2416 μάρτυρες που ολοκλήρωσαν τις συνεντεύξεις αποκλείστηκαν οι ακόλουθοι: 153 επειδή η διάγνωση θα μπορούσε αντικατοπτρίζει μια προνεοπλαστική κατάσταση, ή θεωρήθηκε ότι σχετίζονταν με τη διατροφή, την κατανάλωση αλκοόλ ή το κάπνισμα, 25 επειδή διαγνώστηκαν με καρκίνο			ζωής, τις διατροφικές συνήθειες κλπ.	για συμμετοχή στη μελέτη. Ύστερα από περαιτέρω εξαιρέσεις ατόμων που κάποια στιγμή ολοκλήρωσαν τη συνέντευξη, 2304 ασθενείς και 2227 μάρτυρες συμπεριλήφθησαν τελικά στην ανάλυση 2304/3061=75.3% ασθενείς, 2227/3571=62.4% μάρτυρες	
Nesic (2010)	1	1	0	1	2	1	1	0	7
	Νέοι ασθενείς με ιστοπαθολογική διάγνωση αδιαφοροποίητου καρκινώματος ρινοφαρυγγικού τύπου	Η έρευνα διεξήχθη στο Ινστιτούτο Ωτορινολαρυγγολογίας και Γναθοχειρουργικής του Κλινικού Κέντρου της Σερβίας στο Βελιγράδι, κατά την	Άτομα με ορθοπεδικές διαταραχές και τραυματισμούς που δεν πάσχουν από κακοήθεις ασθένειες και που υποβλήθηκαν σε θεραπεία στο	Που δεν είχαν νεοπλασματικές παθήσεις	Ατομική εξομοίωση ασθενών και μαρτύρων ως προς το φύλο, ηλικία (± 3 έτη) και τόπο διαμονής (πόλη-χωριό)	Ένας γιατρός πήρε συνέντευξη από όλα τα άτομα. Χρησιμοποιήθηκε ένα δομημένο ερωτηματολόγιο. Τα διατητηκά δεδομένα συλλέχθηκαν χρησιμοποιώντας ένα	Οι μάρτυρες ερωτήθηκαν εντός της ίδιας εβδομάδας με τους ασθενείς και υπό τις ίδιες συνθήκες	Καμία πληροφορία για τα ποσοστά μη απόκρισης	

Μελέτη	Επιλογή				Συγκρισιμότητα	Έκθεση			Σύνολο
	Επαρκής ορισμός ασθενών	Αντιπροσωπευτικότητα ασθενών	Επιλογή μαρτύρων	Ορισμός μαρτύρων		Συγκρισιμότητα ηλικίας κι άλλων παραγόντων	Αξιολόγηση της έκθεσης	Ίδια μέθοδος εξακρίβωσης για ασθενείς και μάρτυρες	
		περίοδο 2001-2003. Ελήφθησαν υπόψη μόνο νέοι ασθενείς με αυτήν τη διάγνωση	Ινστιτούτο Ορθοπαιδικής Χειρουργικής "Banjica" στο Βελιγράδι και στο Ινστιτούτο Ορθοπαιδικής Χειρουργικής και Τραυματολογίας, Κλινικό Κέντρο της Σερβίας, στο Βελιγράδι			ερωτηματολόγιο συχνότητας τροφίμων (FFQ)			
Demetriou (2012)	1 <u>Hadjisavvas 2010</u> (Hadjisavvas <i>et al.</i> , 2010): που είχαν ιστολογικά επιβεβαιωμένη διάγνωση πρωτοπαθούς καρκίνου του μαστού μεταξύ Ιανουαρίου 1999 και Δεκεμβρίου 2005	1 <u>Hadjisavvas 2010</u> (Hadjisavvas <i>et al.</i> , 2010): Η πλειονότητα των ασθενών εξακριβώθηκε από το Ογκολογικό Κέντρο της Τράπεζας Κύπρου, το οποίο λειτουργεί ως κέντρο παραπομπής και προσφέρει θεραπεία και παρακολούθηση έως και 90% όλων των περιπτώσεων καρκίνου του μαστού που έχουν διαγνωστεί στην Κύπρο. Οι υπόλοιποι ασθενείς	1 <u>Hadjisavvas 2010</u> (Hadjisavvas <i>et al.</i> , 2010): Οι μάρτυρες αποτελούνταν από 1177 Κύπριες γυναίκες από τον γενικό πληθυσμό, οι οποίες κλήθηκαν να συμμετάσχουν στο Εθνικό πρόγραμμα ελέγχου καρκίνου του μαστού με τη χρήση μαστογραφίας και έλαβαν αρνητικό αποτέλεσμα. Εθελοντές συμμετείχαν στη μελέτη κατά την ίδια ημερολογιακή	1 Έλαβαν αρνητικό αποτέλεσμα	2 Προσαρμογή για ηλικία κατά τη συνέντευξη, οικογενειακό ιστορικό, ηλικία πρώτης πλήρους εγκυμοσύνης, χρήση θεραπείας αποκατάστασης ορμονών, άσκηση, ηλικία σε εμμηνόρροια, ύψος και δείκτη μάζας σώματος μετά την εμμηνόπαυση	1 Διεξήχθη συνέντευξη με κάθε άτομο χρησιμοποιώντας ένα τυποποιημένο ερωτηματολόγιο συχνότητας τροφίμων (FFQ) που σχεδιάστηκε για να καταγράφει καλύτερα την κατανάλωση 32 ειδών διατροφής	1 Με κάθε άτομο	1 Το ποσοστό απόκρισης ήταν 98% <u>Hadjisavvas 2010</u> (Hadjisavvas <i>et al.</i> , 2010): Συνολικά 2286 γυναίκες - 1109 περιπτώσεις καρκίνου του μαστού και 1177 υγιείς μάρτυρες (ποσοστό συμμετοχής 98% και 98% αντίστοιχα) - και από τις πέντε περιοχές της Κύπρου συμμετείχαν στη	9

Μελέτη	Επιλογή				Συγκρισιμότητα	Έκθεση			Σύνολο
	Επαρκής ορισμός ασθενών	Αντιπροσωπευτικότητα ασθενών	Επιλογή μαρτύρων	Ορισμός μαρτύρων		Συγκρισιμότητα ηλικίας κι άλλων παραγόντων	Αξιολόγηση της έκθεσης	Ίδια μέθοδος εξακρίβωσης για ασθενείς και μάρτυρες	
		προσλήφθηκαν στα Ογκολογικά Τμήματα των Νοσοκομείων Λευκωσίας, Λεμεσού, Λάρνακας και Πάφου	περίοδο με τις ασθενείς, από τα κέντρα διαλογής μαστογραφίας 5 περιοχών που λειτουργούν στην Κύπρο					μελέτη	
Toklu (2018)	1	1	0	1	0	0	1	0	4
	Τα κριτήρια ένταξης για την ομάδα των ασθενών ήταν η ηλικία άνω των 18 ετών, έχοντας διαγνωστεί το πολύ για 2 μήνες με καρκίνο του μαστού,	Η μελέτη διεξήχθη στο ογκολογικό κέντρο ημερήσιας περίθαλψης σε κρατικό πανεπιστήμιο στην Περιφέρεια Κεντρικής Ανατολίας της Τουρκίας από την 1η Δεκεμβρίου 2016 έως την 1η Ιουνίου 2017... Ωστόσο, αυτός ο περιορισμός μειώθηκε επιλέγοντας νεοδιαγνωσμένους διαδοχικούς ασθενείς	Νοσοκομειακοί μάρτυρες	Γυναίκες ηλικίας άνω των 18 ετών και χωρίς χρόνια ασθένεια συμπεριλήφθηκαν στους μάρτυρες. Επίσης, έγινε τυχαία επιλογή των μαρτύρων, ένταξή τους με βάση την προθυμία τους να συμμετάσχουν, χρησιμοποιώντας την ίδια περιοχή στρατολόγησης με τους ασθενείς	Καμία περιγραφή	Για τη συλλογή δεδομένων σχετικά με τους ασθενείς που συμμετείχαν σε αυτήν τη μελέτη, χρησιμοποιήθηκε ένα έντυπο ερωτηματολογίου που αποτελείται από διάφορα τμήματα για να καταγράψει πληροφορίες σχετικά με τη γενική υγεία των ασθενών, τη συνήθη διατροφική τους συνήθεια	Για τη συλλογή δεδομένων σχετικά με τους ασθενείς που συμμετείχαν σε αυτήν τη μελέτη, χρησιμοποιήθηκε ένα έντυπο ερωτηματολογίου που αποτελείται από διάφορα τμήματα για να καταγράψει πληροφορίες σχετικά με τη γενική υγεία των ασθενών, τη συνήθη διατροφική τους συνήθεια	Καμία πληροφορία για τα ποσοστά μη απόκρισης	
Franceschi	1	1	0	1	0	0	1	1	5

Μελέτη	Επιλογή				Συγκρισιμότητα	Έκθεση			Σύνολο
	Επαρκής ορισμός ασθενών	Αντιπροσωπευτικότητα ασθενών	Επιλογή μαρτύρων	Ορισμός μαρτύρων		Συγκρισιμότητα ηλικίας κι άλλων παραγόντων	Αξιολόγηση της έκθεσης	Ίδια μέθοδος εξακρίβωσης για ασθενείς και μάρτυρες	
(1991)	Εισήχθησαν για ιστολογικά επιβεβαιωμένο καρκίνο της στοματικής κοιλότητας και του φάρυγγα	Στο Aviano Cancer Center και σε όλα τα άλλα τοπικά νοσοκομεία, ήταν κάτω των 75 ετών και μόνιμοι κάτοικοι της επαρχίας Πορντενόνε.	Εισήχθησαν για μια μεγάλη ποικιλία άλλων παθήσεων στο Aviano Cancer Center και σε όλα τα άλλα τοπικά νοσοκομεία, κάτω των 75 ετών και μόνιμοι κάτοικοι της επαρχίας Πορντενόνε	Από την ομάδα σύγκρισης εξαιρέθηκαν ασθενείς που επί του παρόντος εισήχθησαν για κακοήγη διαταραχή, ασθένεια που σχετίζεται με την κατανάλωση αλκοόλ και καπνού ή μια κατάσταση που μπορεί να είχε ως αποτέλεσμα τροποποιήσεις στη διατροφή.	Δεν πραγματοποιήθηκε ε ατομική προσομοίωση, αλλά οι περιοχές στρατολόγησης των ασθενών και των μαρτύρων ήταν αυστηρά συγκρίσιμες, πχ. οι μάρτυρες θα είχαν παραπεμφθεί, εάν είχαν προσβληθεί από καρκίνο της στοματικής κοιλότητας και του φάρυγγα, στα νοσοκομεία όπου ήταν κι οι ασθενείς και αντιστρόφως.	Χρησιμοποιήθηκε ένα τυποποιημένο ερωτηματολόγιο για τη λήψη πληροφοριών σχετικά με κοινωνικο-δημογραφικούς παράγοντες. Περαιτέρω, οι ασθενείς ρωτήθηκαν για τη συχνότητα κατανάλωσης ανά εβδομάδα 40 επιλεγμένων ειδών διατροφής πριν από την έναρξη της νόσου που οδήγησε στην τρέχουσα εισαγωγή	Περαιτέρω, οι ασθενείς ρωτήθηκαν για τη συχνότητα κατανάλωσης ανά εβδομάδα 40 επιλεγμένων ειδών διατροφής πριν από την έναρξη της νόσου που οδήγησε στην τρέχουσα εισαγωγή	Περίπου 3% των ασθενών και 4% των μαρτύρων αρνήθηκαν να συμμετάσχουν	
Richardson (1991)	1	1	0	1	2	1	1	1	8
	Ιστολογικά επιβεβαιωμένο πρωτογενές καρκίνωμα του μαστού με νοσηλεία σε νοστιτούτο καρκίνου (Paul Lamarque Center, Montpellier) χωρίς προηγούμενη θεραπεία.	Με νοσηλεία σε νοστιτούτο καρκίνου (Paul Lamarque Center, Montpellier). Οι ασθενείς ερωτήθηκαν μεταξύ Φεβρουαρίου 1983 κι Απριλίου 1987.	Γυναίκες εισήχθησαν για πρώτη φορά σε 3 κλινικές: νευροχειρουργικές σε κοντινό νοσοκομείο ή νοσηλεύθηκαν για γενική χειρουργική επέμβαση σε μια	Όλες αυτές οι γυναίκες ήρθαν για πρώτη διάγνωση και ως εκ τούτου δεν υποβάλλονταν σε θεραπεία για χρόνιες παθήσεις. Αποκλείσαμε από τους μάρτυρες μόνο γυναίκες που	Προσαρμογή για ηλικία, κατάσταση, εμμηνόπαυση, κατανάλωση αλκοόλ, οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού, ιστορικό καλοήθων	Μέρος του (έγκυρου) ερωτηματολογίου ήταν το ιστορικό διατροφής. Οι ερευνητές γνώριζαν σαφώς εάν επρόκειτο για ασθενείς ή μάρτυρες, αλλά όχι τους συγκεκριμένους στόχους της μελέτης. Δεδομένου ότι ένας	Ένα ερωτηματολόγιο χορηγήθηκε μέσω συνέντευξης στους ασθενείς και τους μάρτυρες	Συνολικά ολοκληρώθηκαν 932 συνεντεύξεις κατά τη διάρκεια της περιόδου μελέτης. Όλοι οι ασθενείς απάντησαν και 8 μάρτυρες αρνήθηκαν να απαντήσουν. Η	

Μελέτη	Επιλογή				Συγκρισιμότητα	Έκθεση			Σύνολο
	Επαρκής ορισμός ασθενών	Αντιπροσωπευτικότητα ασθενών	Επιλογή μαρτύρων	Ορισμός μαρτύρων	Συγκρισιμότητα ηλικίας κι άλλων παραγόντων	Αξιολόγηση της έκθεσης	Ίδια μέθοδος εξακρίβωσης για ασθενείς και μάρτυρες	Ποσοστό μη απόκρισης	
			μεγάλη κλινική.	εισήχθησαν σε αυτές τις 2 κλινικές για νεοπλασματικές ή καρδιαγγειακές παθήσεις.	παθήσεων του μαστού, ηλικία στην εμμηνόπαυση-εμμηνόρροια, ηλικία στην πρώτη εγκυμοσύνη κατά την πρώτη, επίπεδο εκπαίδευσης.	μεγάλος αριθμός ειδών διατροφής είναι η πηγή μιας δεδομένης θρεπτικής ουσίας, είναι απίθανο οποιοδήποτε συστηματικό σφάλμα συνέντευξης να επηρεάσει τις διατροφικές διαφορές μεταξύ ασθενών και μαρτύρων.		ανάλυση που παρουσιάζεται περιλαμβάνει 409 ασθενείς και 515 μάρτυρες. Ο αριθμός των μαρτύρων είναι μεγαλύτερος από τον αριθμό των ασθενών επειδή κατά τη διάρκεια της καθορισμένης περιόδου μελέτης πραγματοποιήθηκαν συνεντεύξεις σε όλους τους ασθενείς και μάρτυρες που πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης στους 3 θαλάμους	
Levi (1993)	1	1	0	1	0	1	1	0	5
	Γυναίκες με ιστολογικά επιβεβαιωμένο καρκίνο του μαστού	Ηλικίας 75 ετών και κάτω, που διαγνώστηκαν εντός του έτους πριν από τη συνέντευξη, οι οποίες είχαν εισαχθεί ή παραπέμφθηκαν για παρακολούθηση στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο της	Οι μάρτυρες ήταν γυναίκες ηλικίας <75 ετών των οποίων η πρωτογενής διάγνωση κρίθηκε ότι δεν σχετίζεται με τους γνωστούς ή ύποπτους παράγοντες	Οι γυναίκες δεν ήταν επιλέξιμες εάν νοσηλεύονταν για γυναικολογικές, ορμονικές, μεταβολικές, παθήσεις του μαστού ή νεοπλασματικές παθήσεις.	Δόθηκε προσοχή ώστε να ληφθούν ομάδες ασθενών και μαρτύρων από την ίδια γεωγραφική περιοχή, να αποκλεισθούν από την ομάδα μαρτύρων ασθενείς που	Όλες οι συνεντεύξεις πραγματοποιήθηκαν στο νοσοκομείο. Η διατροφική ενότητα του δομημένου ερωτηματολογίου εξέτασε 50 δείκτες τροφίμων. Εβδομαδιαίες συχνότητες πρόσληψης κάθε	Όλες οι συνεντεύξεις πραγματοποιήθηκαν στο νοσοκομείο. Η διατροφική ενότητα του δομημένου ερωτηματολογίου εξέτασε 50 δείκτες τροφίμων. Εβδομαδιαίες	Λιγότερο από το 15% των ατόμων που ζητήθηκαν για συνέντευξη αρνήθηκαν	

Μελέτη	Επιλογή				Συγκρισιμότητα	Έκθεση			Σύνολο
	Επαρκής ορισμός ασθενών	Αντιπροσωπευτικότητα ασθενών	Επιλογή μαρτύρων	Ορισμός μαρτύρων		Συγκρισιμότητα ηλικίας κι άλλων παραγόντων	Αξιολόγηση της έκθεσης	Ίδια μέθοδος εξακρίβωσης για ασθενείς και μάρτυρες	
		Λωζάνης (Ελβετία).	κινδύνου για καρκίνου του μαστού.		οδηγούν πιθανώς σε αλλαγές στη διατροφή και για να διασφαλίσουμε ότι δεν υπήρχε αξιολογη ασυνέπεια στις μεγάλες διαγνωστικές κατηγορίες των μαρτύρων.	τροφίμου πριν από την εμφάνιση συμπτωμάτων της νόσου καταγράφηκαν.	συχνότητες πρόσληψης κάθε τροφίμου πριν από την εμφάνιση συμπτωμάτων της νόσου καταγράφηκαν. Κατηγορίες εβδομαδιαίας κατανάλωσης δεν προκαθορίστηκαν αλλά συλλέχθηκαν όπως αναφέρθηκαν από τους συμμετέχοντες.		
Zaridze (1993)	1	1	1	0	2	0	1	0	6
	Πρόσφατα διαγνωσμένα κρούσματα καρκίνου του μαστού που παρατηρήθηκαν στην κλινική μαστού του Κέντρου Ερευνών Καρκίνου της Ρωσικής Ακαδημίας Ιατρικών Επιστημών.	Διαδοχικά περιστατικά	Γυναίκες που επισκέπτονται τους φίλους και τους συγγενείς τους που υποβλήθηκαν σε θεραπεία στο ίδιο Κέντρο Καρκίνου.	Καμία περιγραφή	Προσαρμογή για ηλικία στη συνέντευξη, εκπαίδευση, ηλικία κατά την πρώτη γέννηση, ηλικία στην εμμηνόπαυση, ηλικία στην εμμηνόπαυση, δείκτης μάζας σώματος.	Η συνέντευξη περιελάμβανε πληροφορίες για... Η διατροφική έρευνα περιελάμβανε ερωτήσεις σχετικά με τη συχνότητα χρήσης διαφόρων τύπων λιπών και ελαίων για καρύκευμα	Η συνέντευξη περιελάμβανε πληροφορίες για... Η διατροφική έρευνα περιελάμβανε ερωτήσεις σχετικά με τη συχνότητα χρήσης διαφόρων τύπων λιπών και ελαίων για καρύκευμα	Κανένας από τους ασθενείς δεν αρνήθηκε να δώσει συνέντευξη	
Laouamri	0	1	1	0	2	1	1	0	6

Μελέτη	Επιλογή				Συγκρισιμότητα	Έκθεση			Σύνολο
	Επαρκής ορισμός ασθενών	Αντιπροσωπευτικότητα ασθενών	Επιλογή μαρτύρων	Ορισμός μαρτύρων		Συγκρισιμότητα ηλικίας κι άλλων παραγόντων	Αξιολόγηση της έκθεσης	Ίδια μέθοδος εξακρίβωσης για ασθενείς και μάρτυρες	
(2001)	Ασθενείς ρινοφαρυγγικού καρκίνου, που διαγνώστηκαν από την 1η Ιανουαρίου 1994 έως τις 31 Δεκεμβρίου 1997, και ζούσαν στην περιοχή του Setif. Οι ασθενείς επιλέχθηκαν από το Τμήμα Καταχώρισης καρκίνου της περιοχής Setif.	Ασθενείς ρινοφαρυγγικού καρκίνου, που διαγνώστηκαν από την 1η Ιανουαρίου 1994 έως τις 31 Δεκεμβρίου 1997, και ζούσαν στην περιοχή του Setif.	Οι μάρτυρες επιλέχθηκαν εν μέρει από τον κατάλογο εκλογής της περιοχής για τα ενήλικα άτομα και εν μέρει από τους καταλόγους ακαδημαϊκών ιδρυμάτων για τα νεαρά άτομα	Καμία περιγραφή	Κάθε ασθενής ήταν συγκρίσιμος με τον μάρτυρα σε επίπεδο ηλικίας (± 2 ετών), φύλου, περιοχής διαμονής	Η συνέντευξη πραγματοποιήθηκε στο σπίτι των υποκειμένων χρησιμοποιώντας ένα ερωτηματολόγιο που περιλαμβάνει πληροφορίες σχετικά με τη διατροφή σε διάφορες περιόδους ζωής. Το ερωτηματολόγιο καταρτίστηκε σύμφωνα με την ίδια δομή με εκείνη που χρησιμοποιήθηκε κατά την έρευνα στην Τυνησία, προσαρμοσμένη με βάση δεδομένα από μια ποιοτική έρευνα ανθρωπολογικού τύπου, σχετικά με τους διατροφικούς παράγοντες του ρινοφαρυγγικού καρκίνου, που πραγματοποιήθηκε σε ένα σύνολο 30 οικογενειών στην περιοχή του Setif.	Η συνέντευξη πραγματοποιήθηκε στο σπίτι των υποκειμένων χρησιμοποιώντας ένα ερωτηματολόγιο που περιλαμβάνει πληροφορίες σχετικά με τη διατροφή σε διάφορες περιόδους ζωής.	Καμία πληροφορία για τα ποσοστά μη απόκρισης	
Pervaiz (2017)	1	1	0	1	2	1	1	0	7

Μελέτη	Επιλογή				Συγκρισιμότητα	Έκθεση			Σύνολο
	Επαρκής ορισμός ασθενών	Αντιπροσωπευτικότητα ασθενών	Επιλογή μαρτύρων	Ορισμός μαρτύρων		Συγκρισιμότητα ηλικίας κι άλλων παραγόντων	Αξιολόγηση της έκθεσης	Ίδια μέθοδος εξακρίβωσης για ασθενείς και μάρτυρες	
	Γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση, ιστολογικά επιβεβαιωμένες περιπτώσεις καρκίνου του μαστού	Τόσο οι ασθενείς όσο κι οι μάρτυρες στρατολογήθηκαν από δύο νοσοκομεία του νησιού, μεταξύ Ιουλίου και Δεκεμβρίου 2016	Στρατολογήθηκαν από δύο νοσοκομεία του νησιού, μεταξύ Ιουλίου και Δεκεμβρίου 2016	Υγιείς γυναίκες χωρίς καμία νεοπλασία	Προσαρμογή για ηλικία, δείκτη μάζας σώματος, οικογενειακό ιστορικό, ηλικία εμμηνόρροιας, ηλικία στην εμμηνόπαυση, ισότητα, θηλασμό, κάπνισμα, άσκηση και θεραπεία για την αποκατάσταση ορμονών.	Χρησιμοποιείται μια τυποποιημένη διαδικασία συνέντευξης και οι πληροφορίες συλλέγονται χρησιμοποιώντας ένα δομημένο ερωτηματολόγιο από τους συμμετέχοντες αφού δώσουν εντυπο συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης.	Χρησιμοποιείται μια τυποποιημένη διαδικασία συνέντευξης και οι πληροφορίες συλλέγονται χρησιμοποιώντας ένα δομημένο ερωτηματολόγιο από τους συμμετέχοντες αφού δώσουν ενημερωμένη φόρμα συγκατάθεσης. Στους μάρτυρες τέθηκαν ερωτήσεις σχετικά με την πρόσληψη διατροφής κατά το προηγούμενο έτος από τη νοσηλεία, ενώ στους ασθενείς κατά το προηγούμενο έτος πριν από τη διάγνωση	Καμία πληροφορία για τα ποσοστά μη απόκρισης	