

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
Δ΄ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ Π.Γ.Ν.Α «ΑΤΤΙΚΟΝ»
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: Ν. ΑΡΚΑΔΟΠΟΥΛΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΣΧΕΣΗΣ ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑΣ,
ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ, ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΩΝ ΣΥΝΗΘΕΙΩΝ ΚΑΙ
ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΜΑΣΤΟΥ**

ΥΠΟΨΗΦΙΟΣ ΔΙΔΑΚΤΩΡ: ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΚΟΥΚΟΥΛΑΡΗΣ
ΒΙΟΠΑΘΟΛΟΓΟΣ

ΑΘΗΝΑ

2024

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

Αθανασάς Γεώργιος, Επιβλέπων

Σμυρνιώτης Βασίλειος

Δανιάς Νικόλαος

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

Αθανασάς Γεώργιος, Αναπληρωτής Καθηγητής

Σμυρνιώτης Βασίλειος, Καθηγητής

Δανιάς Νικόλαος, Επίκουρος Καθηγητής

Πέππα Μελπομένη, Καθηγήτρια

Πουρνάρας Σπυρίδων, Καθηγητής

Τούτουζας Κωνσταντίνος, Καθηγητής

Ψυρρή Διαμάντω, Καθηγήτρια

Η αποδοχή για την εκπόνηση της παρούσας διδακτορικής διατριβής έγινε με απόφαση της Γενικής συνέλευσης της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (ΓΣΕΣ 24/04/2013). Η ανάθεση του θέματος έγινε στις 13/02/2014 και υποστηρίχθηκε στις 15/04/2024

Βαθμός: Λίαν καλώς

Η παρούσα διδακτορική διατριβή εκπονήθηκε σύμφωνα με τις απαιτήσεις της Ιατρικής Σχολής του Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών. Η έγκρισή της δεν υποδηλώνει απαραίτητως και την αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα εκ μέρους του Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

Βεβαιώνω ότι η παρούσα διδακτορική διατριβή είναι αποτέλεσμα δικής μου προσπάθειας και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Τόσο στο γενικό όσο και στο ειδικό μέρος χρησιμοποιήθηκαν στοιχεία από δημοσιευμένες εργασίες, βιβλία, όπως και από διατριβές ή διπλωματικές εργασίες αναρτημένες στο ΕΚΤ και έχω παραθέσει τους συγγραφείς και το θέμα στο τμήμα της βιβλιογραφίας.

Υπογραφή:

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αισθάνομαι την ανάγκη να εκφράσω από καρδιάς τις θερμότερες ευχαριστίες στους καθηγητές της τριμελούς μου επιτροπής, οι οποίοι με τις γνώσεις και τις εμπειρίες τους καθώς και με την άριστη συνεργασία μας, συνέβαλαν καθοριστικά στην εκπόνηση της παρούσας διατριβής. Πολλές ευχαριστίες οφείλω στο επιβλέποντα αναπληρωτή καθηγητή κ. Γεώργιο Αθανασά για την ουσιαστική καθοδήγηση, επιστημονική υποστήριξη και αμέριστη συμπαράστασή του. Είμαι ευγνώμων και στα άλλα δύο μέλη της τριμελούς επιτροπής στον Καθηγητή κ. Βασίλειο Σμυρνιώτη και Δανά Νικόλαο για το αμείωτο ενδιαφέρον και συμπαράστασή τους καθ' όλη τη διάρκεια διεκπεραίωσης της μελέτης μου.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω και τα υπόλοιπα μέλη της επταμελούς επιτροπής την Καθηγήτρια Πέππα Μελπομένη, την Καθηγήτρια Ψυρρή Διαμάντω, τον Καθηγητή Πουρνάρα Σπυρίδωνα και τον Καθηγητή Τούτουζα Κωνσταντίνο για την πρόθυμη συμμετοχή τους στην επιτροπή.

Ιδιαίτερα θα ήθελα να ευχαριστήσω το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό των αντικαρκινικών νοσοκομείων και ογκολογικών τμημάτων των γενικών νοσοκομείων, από τα οποία συλλέχθηκε το δείγμα της μελέτης, για τη βοήθεια που μου προσέφεραν, αλλά και για την κατανόηση που έδειξαν κατά τη συλλογή και μεταφορά των δειγμάτων.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά όλες τις γυναίκες που συμμετείχαν στη μελέτη για τον χρόνο τους, την υπομονή τους και την προθυμία τους να βοηθήσουν με τη συμπλήρωση του ερωτηματολογίου όπως και να υποβληθούν σε φλεβοκέντηση για τον λιπιδαιμικό έλεγχο.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω ολόψυχα την οικογένειά μου, για την αμέριστη αγάπη, την ενθάρρυνση και την ανεκτίμητη συμπαράστασή τους σε κάθε βήμα κατά τη διάρκεια των σπουδών μου.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ	7
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	12
ΜΑΣΤΟΣ	13
Ανατομία-φυσιολογία του μαστού	13
ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΜΑΣΤΟΥ	16
Ιστορική αναδρομή- Επιδημιολογικά στοιχεία.....	16
Επιδημιολογία καρκίνου-καρκίνου μαστού	18
Εντόπιση-συμπτώματα	29
Τύποι & Στάδια Κακοήθειας του Καρκίνου του Μαστού.....	30
Παθογένεση	31
Μοριακοί υπότυποι	34
ΕΙΔΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ	36
A. ΠΟΡΟΓΕΝΗ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΑ	36
Μη διηθητικό πορογενές καρκίνωμα in situ (DCIS):	36
Διηθητικό Πορογενές καρκίνωμα χωρίς ιδιαίτερα χαρακτηριστικά (NOS): ..	37
Μυελοειδές (medullary) καρκίνωμα	37
Βλεννώδες (mucinous) ή Κολλοειδές (colloid) καρκίνωμα:	37
Σωληνώδες (tubular) καρκίνωμα:	37
Νόσος Paget της θηλής του μαστού.....	37
Διηθητικό Θηλώδες (papillary) καρκίνωμα.....	38
Φλεγμονώδες καρκίνωμα:	38
B. ΛΟΒΙΑΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ	36
Μη διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα in situ (LCIS):	38
Διηθητικό Λοβιακό Καρκίνωμα	38
Θεραπεία	39
1.Χειρουργείο	39
2. Ακτινοθεραπεία.	40
3. Συστηματική θεραπεία.....	40
4. Ορμονοθεραπεία.....	40
5 Χημειοθεραπεία	41
6. HER2 Στοχευμένη θεραπεία	41
7. Διφωσφονικά.....	41

Θεραπεία τοπικής υποτροπής ή μεταστατικής νόσου	41
ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	43
ΜΗ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΙΜΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	43
1. Ηλικία άνω των 50 ετών	44
2. Οικογενειακό ιστορικό	44
3. Αναπαραγωγικοί παράγοντες.....	45
4. Το ατομικό αναμνηστικό καλοήθους ή και κακοήθους πάθησης του μαστού	46
5. Ακτινοβολία	47
6. Γονίδια που σχετίζονται με τον καρκίνο του μαστού	49
ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΙΜΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	52
1. Οιστρογόνα	52
2. Έλλειψη σωματικής άσκησης	53
3. Παχυσαρκία	61
4. Δυσλιπιδαιμία.....	69
5. Διατροφή και τρόπος ζωής.....	74
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	89
ΣΚΟΠΟΣ	90
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ	90
ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	94
ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ	94
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	95
Περιγραφικά αποτελέσματα	95
Στατιστικά αποτελέσματα	96
ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΟΙ ΚΑΙ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΟΙ ΠΙΝΑΚΕΣ	99
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	108
ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	137
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ- ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ	138
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ	139
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ	141
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	143
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	194

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του μαστού είναι ο πιο συχνός καρκίνος παγκοσμίως και αντιπροσωπεύει το 11,7% όλων των νέων περιπτώσεων καρκίνου.^{1,2}

Το 2020 από 19,3 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις καρκίνου τα 2,3 εκατομμύρια ήταν νέες περιπτώσεις γυναικείου καρκίνου μαστού, παγκοσμίως.² Ο καρκίνος του μαστού ευθύνεται για έναν στους έξι θανάτους από καρκίνο και έχει γίνει η κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο στις περισσότερες χώρες.³

Επίσης ο καρκίνος του μαστού είναι ο πιο συχνός κακοήθης καρκίνος στις γυναίκες στις ευρωπαϊκές χώρες και ενώ η συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου του μαστού σε αυτές τις χώρες παρουσιάζει αυξητική τάση, οι τάσεις θνησιμότητας ποικίλλουν.⁴

Από το 1989 έως το 2006 παρατηρήθηκε, περίπου κατά 20%, μείωση της θνησιμότητας από καρκίνο του μαστού σε 15 ευρωπαϊκές χώρες, παρότι το ίδιο χρονικό διάστημα οι τάσεις θνησιμότητας από καρκίνο του μαστού ήταν σταθερές ή αυξανόμενες στην κεντρική Ευρώπη.⁵

Αποκλειστικά στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης (ΕΕ), τα ποσοστά θνησιμότητας από καρκίνο του μαστού μειώθηκαν από 17,9/100.000 το 2002 σε 15,2/100.000 το 2012 και η μεγαλύτερη κατά 22% πτώση παρατηρήθηκε στις ηλικιακές ομάδες 20–49 ετών.⁶

Εντός της ΕΕ, οι μειώσεις ήταν μεγαλύτερες στο Ηνωμένο Βασίλειο και σε άλλες χώρες της Βόρειας και Δυτικής Ευρώπης από ό,τι στις περισσότερες χώρες της Κεντρικής και Ανατολικής Ευρώπης. Το Ηνωμένο Βασίλειο είχε το δεύτερο χαμηλότερο προβλεπόμενο ποσοστό θνησιμότητας από καρκίνο του μαστού το 2020 (μετά την Ισπανία), ξεκινώντας από το υψηλότερο το 1970. Η θνησιμότητα από καρκίνο του μαστού προβλέπεται να αυξηθεί στην Πολωνία, όπου το προβλεπόμενο ποσοστό για το 2020 είναι 15,3/100.000.⁶ Σύμφωνα με την επιδημιολογική πρόγνωση των Carlioli et al.⁷, η θνησιμότητα από καρκίνο του μαστού θα μειώνεται συνεχώς και το 2020 πρόκειται να φτάσει το επίπεδο των 13,4/100.000 στις χώρες της ΕΕ

Ο καρκίνος του μαστού σχετίζεται με αρκετούς παράγοντες κινδύνου που πολυάριθμες μελέτες έχουν διερευνήσει και οι οποίοι συνήθως διακρίνονται σε δύο κατηγορίες, τους μη τροποποιήσιμους και τους τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου.^{8,9,10,11} Τους μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου αποτελούν η

ηλικία, η ηλικία εμμηναρχής, οι γενετικοί παράγοντες, το οικογενειακό ιστορικό και το ιστορικό καρκίνου του μαστού, ενώ στους τροποποιήσιμους ανήκει η παχυσαρκία, η δυσλιπιδαιμία, η χαμηλή σωματική άσκηση, οι μη σωστές διατροφικές συνήθειες, η κατανάλωση αλκοόλ, το κάπνισμα, η κατάσταση του θηλασμού, η ορμονοθεραπεία και η χρήση αντισύλληψης.^{3,8,9,10,13}

Αναλυτικότερα, η επίπτωση της νόσου αυξάνει με την ηλικία αλλά ο ρυθμός αύξησης μειώνεται μετά από την εμμηνόπαυση, γεγονός, που ενισχύει τον ρόλο των αναπαραγωγικών ορμονών στην αιτιολογία της νόσου. Ειδικότερα, η πιθανότητα προσβολής από καρκίνο του μαστού αυξάνεται όσο μεγαλώνει μια γυναίκα μέχρι την ηλικία των 75 χρόνων ενώ στη συνέχεια μειώνεται.^{15,16,17}

Η συχνότητα εμφάνισης της νόσου παρουσιάζει γεωγραφικές διακυμάνσεις που ποικίλλουν ανάλογα με την οικονομική ανάπτυξη κάθε χώρας, εύρημα, που ενισχύει την πεποίθηση ότι για την εκδήλωση της νόσου δεν ευθύνονται μόνον γενετικοί αλλά και περιβαλλοντικοί παράγοντες.^{20,21}

Μέχρι σήμερα, οι μόνοι σαφώς εδραιωμένοι παράγοντες κινδύνου για καρκίνο του μαστού είναι η παχυσαρκία και η μέτρια έως υψηλή κατανάλωση οινοπνεύματος, ενώ η φυσική δραστηριότητα θεωρείται παράγοντας που προφυλάσσει.^{18,19}

Η διατροφή αποτελεί σημαντικό τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση καρκίνου του μαστού. Έχει βρεθεί ότι το 80% των καρκίνων του πεπτικού, του μαστού και του προστάτη οφείλονται στην υιοθέτηση κακών διατροφικών συνηθειών.²⁰ Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, τα αποτελέσματα όσον αφορά την επίδραση της διατροφής και των θρεπτικών συστατικών στον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού είναι αντικρουόμενα, ενώ αντιθέτως υπάρχει σαφής συσχέτιση μεταξύ αυξημένου σωματικού βάρους και της κατανάλωσης αλκοόλ.^{19,22}

Πράγματι, η κατανάλωση αλκοόλ αποτελεί αιτία καρκίνων διάφορων οργάνων, ωστόσο δεν δείχνει κάποιο ασφαλές όριο κατανάλωσης. Ανεξαρτήτως, του είδους του ποτού που καταναλώνεται, η αιθανόλη αυξάνει τον κίνδυνο εκδήλωσης καρκίνου του μαστού σε προ-εμμηνοπαυσιακές και μετα-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες.^{19,20}

Η κατανάλωση οινοπνεύματος από γυναίκες στις αναπτυσσόμενες χώρες είναι σχετικά χαμηλή, με περίπου τα 2/3 να καταναλώνουν λίγο ή καθόλου αλκοόλη, κάθε μέρα. Αντιθέτως, για τις γυναίκες στις αναπτυγμένες χώρες που

πίνουν τακτικά αλκοόλ, ο κίνδυνος του καρκίνου του μαστού εκτιμάται ότι θα αυξηθεί κατά περίπου 0,7 ανά 100 γυναίκες για κάθε ποτό του αλκοόλ που καταναλώνεται σε καθημερινή βάση. Ωστόσο, απαιτείται προσοχή κατά την εκτίμηση της σχέσης κατανάλωσης αλκοόλ και καρκίνου του μαστού για πολλούς λόγους. Αναλυτικότερα, όσοι καταναλώνουν αλκοόλ έχουν την τάση να υποτιμούν την ποσότητα οδηγώντας σε σφάλματα μέτρησης ενώ από την άλλη, όσοι δεν καταναλώνουν συστηματικά αλκοόλ είναι δύσκολο να μετρηθούν. Επίσης, η κατανάλωση αλκοόλ μπορεί να είναι ιδιαίτερα επικίνδυνη στα άτομα που παρατηρείται έλλειψη θρεπτικών συστατικών, όπως για παράδειγμα φυλλικό οξύ, βιταμίνηC, β-καροτίνη.^{19,20}

Όσον αφορά το σωματικό βάρος, οι γυναίκες με BMI>40,0 Kg/cm² παρουσιάζουν τρεις φορές συχνότερα καρκίνο του μαστού σε σχέση με γυναίκες με BMI<20,5 Kg/cm². Επίσης, οι παχύσαρκες γυναίκες διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν μετεμμηνοπαυσιακά καρκίνο του μαστού, όχι όμως προεμμηνοπαυσιακά. Αναλυτικότερα, η παχυσαρκία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού μετά την εμμηνόπαυση, το οποίο αποδίδεται στα υψηλότερα επίπεδα οιστρογόνων που παράγονται από την αρωματοποίηση των ανδρογόνων στον λιπώδη ιστό, καθώς και στην αντίσταση στην ινσουλίνη. Σε γυναίκες που εμφάνισαν καρκίνο μαστού, η παχυσαρκία αυξάνει τον κίνδυνο υποτροπής της νόσου με τους ίδιους μηχανισμούς.¹⁹

Σε γενικές γραμμές, οι διατροφικές συμβουλές όσον αφορά την πρόληψη του καρκίνου του μαστού περιλαμβάνουν τη μείωση κατανάλωσης αλκοόλ, ερυθρού κρέατος, κεκορεσμένου λίπους και γενικότερα λίπους ζωικής προέλευσης όπως επίσης και την αύξηση της πρόσληψης λαχανικών, φρούτων και φυτικών ινών. Επίσης, συνιστάται πρόληψη αύξησης σωματικού βάρους σε όλες τις ηλικίες και υιοθέτηση τακτικής σωματικής δραστηριότητας.²⁵

Ειδικότερα, όσον αφορά το κρέας, πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι ετεροκυκλικές αμίνες που βρίσκονται στο μαγειρεμένο κρέας είναι καρκινογόνες ουσίες για τον μαστικό αδένα. Η κατανάλωση φρούτων, λαχανικών και ελαιόλαδου, καθώς και η σωματική άσκηση, θεωρείται ότι μειώνουν τον κίνδυνο εκδήλωσης καρκίνου του μαστού, σε μικρό όμως βαθμό.²⁰

Ασαφής παραμένει ο ρόλος των φυτοοιστρογόνων και της ποσότητας λίπους στη διατροφή ενώ παράλληλα για την καλύτερη εκτίμηση αυτής της σχέσης απαιτούνται μελέτες σε όλες τις ηλικίες.³ Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της

μελέτης των Thiebaut et al.,¹² όπου συμμετείχαν 188.736 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, η περιεκτικότητα της διατροφής σε λίπος σχετίζεται άμεσα με τον κίνδυνο εμφάνισης διηθητικού καρκίνου του μαστού σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Ωστόσο, τα κύρια μειονεκτήματα ήταν ότι ο μέσος χρόνος παρακολούθησης (follow-up) ήταν βραχύτερος (4,4 έτη) και δεν συμπεριλήφθηκαν και γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας.

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, δεν υποστηρίζεται η γενική υπόθεση ότι η υψηλότερη πρόσληψη λίπους αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού αλλά αντιθέτως τονίζουν, ότι η επίδραση των διαφόρων λιπαρών οξέων είναι περισσότερο σημαντική.^{22,23,24}

Οι παραδοσιακά δυτικές δίαιτες περιλαμβάνουν ευεργετικά συστατικά τους, όπως για παράδειγμα, τις λιγνάνες, τον λιναρόσπορο / λιναρόσπορο και τα μούρα, που θεωρούνται διατροφικές πηγές δυνητικά καρκινοπροστατευτικές. Ειδικότερα, οι λιγνάνες είναι μία από τις κύριες κατηγορίες των φυτοοιστρογόνων (χημικά όμοια με τα οιστρογόνα που επίσης δρουν ως αντιοξειδωτικά) και μελετώνται για πιθανή χρήση στην πρόληψη καρκίνου, ιδιαιτέρως του καρκίνου του μαστού.²¹

Μελέτες έχουν δείξει ότι διάφοροι θρεπτικοί παράγοντες τροποποιούν την πρόοδο της ασθένειας και της πρόγνωσης μετά από τη διάγνωση του καρκίνου του μαστού. Επίσης, τα υπάρχοντα στοιχεία υποδεικνύουν ότι η αύξηση του βάρους είναι κοινή παρατήρηση κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους μετά από τη διάγνωση του καρκίνου του μαστού, η οποία εμφανίζεται σε ποσοστό έως και 100% των γυναικών. Σε αντίθεση με τη συνήθη αύξηση βάρους που παρατηρούμε στην παχυσαρκία, η αύξηση βάρους που παρατηρείται σε αυτές τις ασθενείς μετά τη διάγνωση του καρκίνου του μαστού χαρακτηρίζεται από αύξηση του συνολικού βάρους και του λιπώδους ιστού χωρίς αντίστοιχη αύξηση βάρους της άλιπης μάζας σώματος, ενώ μπορεί να παρατηρηθεί και μείωση του βάρους της άλιπης μάζας.²⁵

Εκτός από τη δυσμενή επίδραση στην αντίληψη της εικόνας σώματος και στην ποιότητα της ζωής, υπάρχουν στοιχεία που δείχνουν ότι η αύξηση του βάρους μετά τη διάγνωση καρκίνου του μαστού μπορεί να αυξήσει το ποσοστό εμφάνισης υποτροπής και να μειώσει τη μακροχρόνια επιβίωση. Επιπλέον, η κατανομή του σωματικού λίπους στο ανώτερο κυρίως τμήμα του σώματος έχει σχετιστεί με υψηλότερα επίπεδα μη συνδεδεμένων ορμονών του φύλου καθώς

επίσης και με υψηλότερα επίπεδα ινσουλίνης τα οποία μπορεί να έχουν δυσμενή επίδραση στην επιβίωση μετά τη διάγνωση της νόσου.²⁵

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να διερευνήσει τη σχέση της δυσλιπιδαιμίας, των διατροφικών συνηθειών και της παχυσαρκίας με τον καρκίνο μαστού σε προ και μετα-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες

Η παρούσα εργασία αποτελείται από το γενικό και το ειδικό μέρος. Στο γενικό μέρος γίνεται γενικά αναφορά στον καρκίνο μαστού, ιστορική αναδρομή, επιδημιολογία, είδη καρκίνου μαστού, συμπτώματα, θεραπεία κλπ.

Το ειδικό μέρος περιλαμβάνει τον σκοπό της μελέτης, το υλικό και τις μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν, τη στατιστική ανάλυση, τα αποτελέσματα, τη συζήτηση και τα συμπεράσματα. Επίσης, παρατίθεται η περίληψη στην ελληνική και αγγλική γλώσσα, καθώς και το παράρτημα με τις σχετικές άδειες από τα νοσοκομεία από τα οποία συλλέχθηκε το δείγμα.

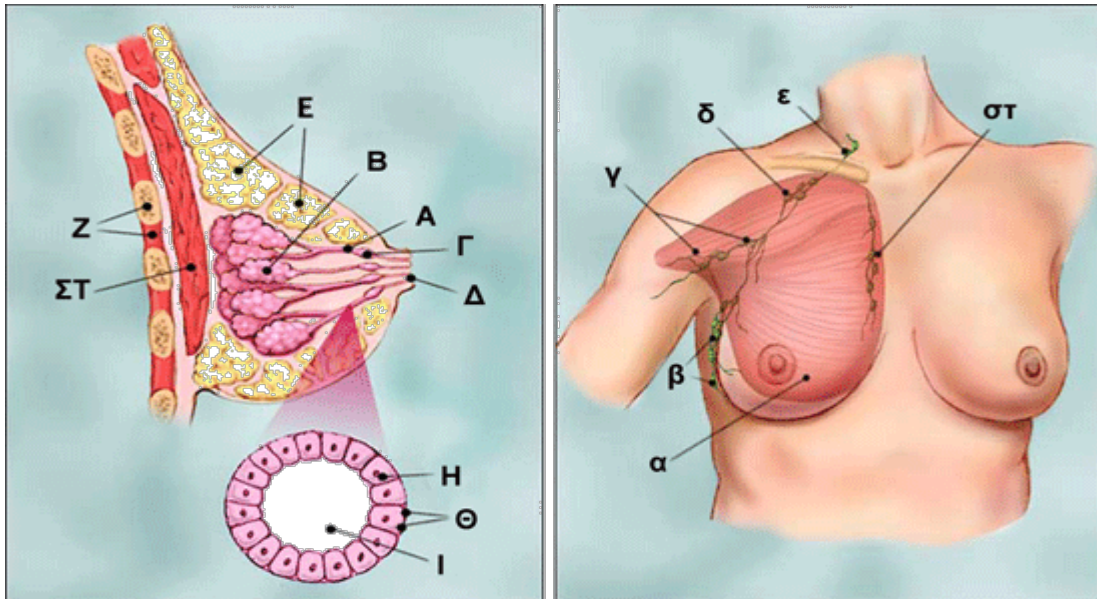
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΜΑΣΤΟΣ

Ανατομία-φυσιολογία του μαστού

Οι μαστοί βρίσκονται μπροστά από το θωρακικό τοίχωμα και εκτείνονται από την 2^η έως την 7^η πλευρά και από το έξω στερνικό χείλος μέχρι τη πρόσθια μασχालιαία γραμμή. Ο μαζικός αδένας έχει σχήμα δισκοειδές εκτός από μία προεξοχή που σχηματίζεται στο άνω έξω τεταρτημόριο, η αποκαλούμενη ουρά του Spence. Ο μαζικός αδένας περιβάλλεται από περιμαστικό λίπος.²⁶

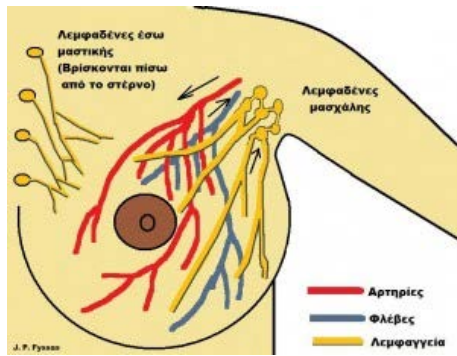
Ο μαστός αποτελείται από 15–20 λοβούς, που ο καθένας υποδιαιρείται σε έναν αριθμό από λόβια, τα οποία εκβάλλουν σε μικρούς πόρους, οι οποίοι συνενώνονται προς δημιουργία των μεγαλύτερων εκφορητικών πόρων. Οι αδενικοί λοβοί χωρίζονται μεταξύ τους από συνδετικό ιστό που κατά τόπους δημιουργεί τους συνδέσμους Astley Cooper, οι οποίοι συμβάλλουν στη στήριξη του παρεγχύματος του μαστού. Κάτω από τον μαστό βρίσκονται ο μείζων και ο ελάσσων θωρακικός μυς. Ο μαστός αιματώνεται από κλάδους της μασχालιαίας και της έσω μαστικής αρτηρίας και η λέμφος του παροχετεύεται προς τους μασχालιαίους λεμφαδένες.²⁷Εικόνα 1α,1β.



A. Γαλακτοφόροι πόροι
B. Λοβία
Γ. Διευρύνσεις των πόρων που αποθηκεύεται το γάλα
Δ. Θηλή
E. Λίπος
ΣΤ. Μείζων θωρακικός μυς
Z. Θωρακικό τοίχωμα
H. Φυσιολογικά κύτταρα των πόρων
Θ. Βασική μεμβράνη
I. Αυλός των γαλακτοφόρων πόρων

α. Μείζων θωρακικός μυς
β. Μασχालιαίοι λεμφαδένες – επίπεδο I
γ. Μασχालιαίοι λεμφαδένες – επίπεδο II
δ. Μασχालιαίοι λεμφαδένες – επίπεδο III
ε. Υπερκλειδίοι λεμφαδένες
στ. Έσω μαστικοί λεμφαδένες

Εικόνα 1α. Ανατομία-φυσιολογία μαστού.²⁸



Εικόνα 1β Ανατομία-φυσιολογία μαστού²⁹

Μετά τη γέννηση οι μαστοί ακολουθούν την ίδια ανάπτυξη και στα δύο φύλα μέχρι την ήβη, και στη συνέχεια στη γυναίκα αναπτύσσονται υπό την επίδραση των ορμονών της υπόφυσης και της ωθήκης.³⁰ Με την έναρξη της ήβης στις γυναίκες, κυκλικά, παράγονται οιστρογόνα και προγεστερόνη. Οι στεροειδείς ορμόνες, σε συνδυασμό με τις πεπτιδικές ορμόνες και παράγοντες ανάπτυξης, επιδρούν στον μαστό για την περαιτέρω ανάπτυξη και ωρίμανσή του. Με τις ορμονικές επιδράσεις το επιθήλιο των αδενοκυψελών διαφοροποιείται σε 3 τύπους κυττάρων

1. Κυλινδρικά βασεόφιλα κύτταρα Α, προς τον αυλό
2. Κύτταρα Β και
3. Μυοεπιθηλιακά κύτταρα .

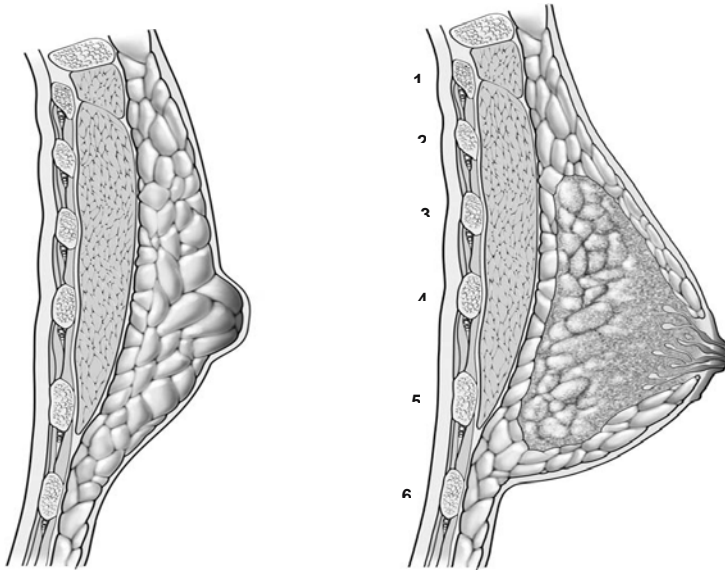
Η θηλή του μαστού περιέχει άφθονους σμηγματογόνους και αποκρινείς αδένες.³¹

Οι μαστοί των γυναικών κατά την ηλικία των 20–30 ετών διαφέρουν ορμονικά και βιολογικά από εκείνους των γυναικών ηλικίας 40 με 50 ετών που εισέρχονται σταδιακά στην εμμηνόπαυση. Κατά τη διάρκεια της αναπαραγωγικής ηλικίας τα υψηλά επίπεδα των οιστρογόνων που εκκρίνονται από τις ωθήκες αλλά και η προγεστερόνη διατηρούν τους μαστούς πυκνούς και αυτό συσχετίζεται με τις περιοδικές μεταβολές που εμφανίζονται σε αυτούς λίγες ημέρες πριν την ωορρηξία μέχρι και την εμμηνόρροια, όπως η αύξηση του μεγέθους των μαστών, ο πόνος και η ευαισθησία. Καθώς οι γυναίκες εισέρχονται στην εμμηνόπαυση ο αδενικός ιστός και τα λόβια του μαστού ατροφούν και αντικαθίσταται από λίπος.²⁶

Ο φυσιολογικός γυναικείος ώριμος μαστός κυμαίνεται από 50-400 g. και προ θηλασμού ζυγίζει από 150-250 g, ενώ κατά τον θηλασμό μπορεί να υπερβαίνει τα 500g. Η μέση διάμετρος του μαστού είναι 12 cm και το πάχος

(κεντρικά) είναι 5-8cm.^{32,33}

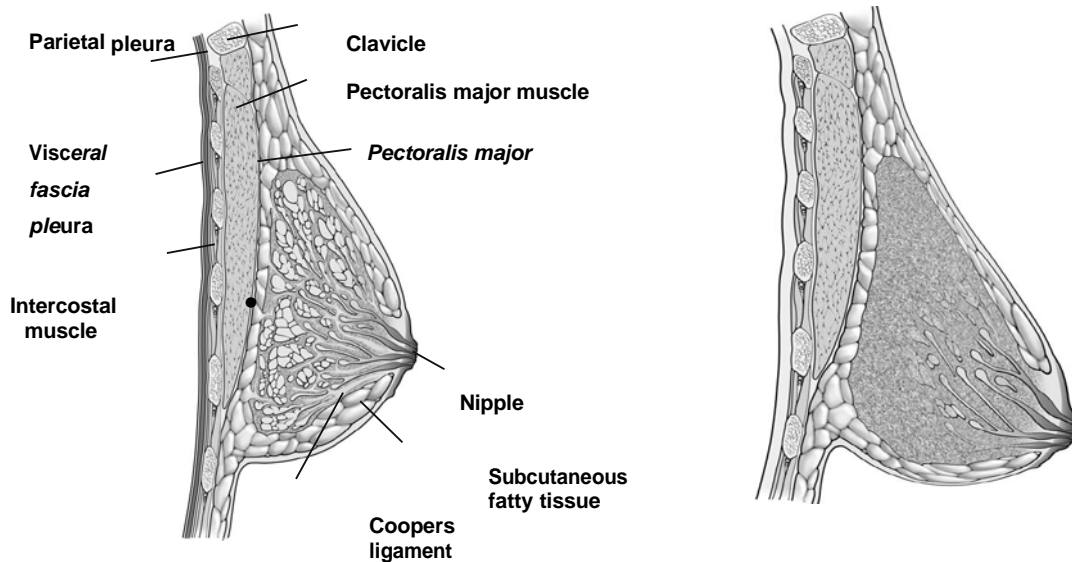
Στις εικόνες 2α,2β,2γ,2δ φαίνονται οι αναπτυξιακές μορφολογικές αλλαγές του μαστού από την προεφηβία, την εφηβία, την ενηλικίωση και την εμμηνόπαυση.³⁴



2α

2β

Ανάπτυξη του μαστού. α) Σε ένα προεφηβικό κορίτσι, οι μαστικοί αδένες αναπτύσσονται και διακλαδίζονται αργά. β) Στην εφηβεία οι μαστικοί αδένες αναπτύσσονται γρήγορα, με την ανάπτυξη του συστήματος των αγωγών να επηρεάζεται από τα οιστρογόνα και την προγεστερόνη



2γ

2δ

γ) ενήλικος προεμμηνόπαυσιακός μαστός.

δ) ενήλικος μετεμμηνόπαυσιακός μαστός.³⁴

Εικόνα 2α,2β,2γ,2δ. Αναπτυξιακές μορφολογικές αλλαγές του μαστού

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΜΑΣΤΟΥ

Ιστορική αναδρομή- Επιδημιολογικά στοιχεία

Ο καρκίνος του μαστού είναι γνωστός στην ανθρωπότητα από την αρχαιότητα. Έχει αναφερθεί σχεδόν σε κάθε περίοδο καταγεγραμμένης ιστορίας. Λόγω των ορατών συμπτωμάτων, ιδίως σε προχωρημένα στάδια, οι περιοχές που εξελίσσονται σε όγκους έχουν καταγραφεί από τους γιατρούς από την αρχαιότητα. Αυτό συμβαίνει κυρίως επειδή, σε αντίθεση με άλλους εσωτερικούς καρκίνους, τα εξογκώματα του μαστού τείνουν να εκδηλώνονται ως ορατοί όγκοι.³⁵

Από την αρχαιότητα, το γυναικείο στήθος έχει αποτελέσει ένα ισχυρό σύμβολο που αφορούσε τη γονιμότητα, τη μητρότητα, την ομορφιά, τη θηλυκότητα και τον έρωτα. Όμως, ο καρκίνος μαστού έχει αποτελέσει μία σοβαρή πρόκληση ήδη από την αρχαιότητα, με πρώτη αναφορά για τον όγκο περίπου το 500 π.Χ.³⁵

Οι αρχαίοι Αιγύπτιοι ήταν οι πρώτοι που σημείωσαν την ασθένεια πριν από 3.500 χρόνια. Δεν προκαλεί έκπληξη το γεγονός ότι τα γραπτά αρχεία και οι εικόνες του καρκίνου του μαστού χρονολογούνται από την αρχαιότητα, καθώς η τοποθεσία του οργάνου επέτρεψε την εύκολη αναγνώριση. Ο χειρουργικός πάπυρος Edwin Smith, που χρονολογείται από το 3.000-2.500 π.Χ., και πιθανώς αποδίδεται στον Imhotep (τον Αιγύπτιο ιατρό-αρχιτέκτονα), παρέχει αυθεντικές εξηγήσεις για τον καρκίνο του μαστού. Μια περίπτωση θεωρήθηκε ανίατη εάν η ασθένεια ήταν «δροσερή στην αφή, διογκωμένη και εξαπλωμένη σε όλο το στήθος»³⁶.

Η συμπτωματολογία γενικά του καρκίνου βασίστηκε στη θεώρηση του Ιπποκράτη το 460-370 π. Χ. για τους τέσσερις χυμούς: αίμα, φλέγμα, κίτρινη και μαύρη χολή: σε φυσιολογικές συνθήκες, οι χυμοί αυτοί βρίσκονται σε ισορροπία, όταν όμως συσσωρεύεται υπερβολική ποσότητα μαύρης χολής σε συγκεκριμένα μέρη του σώματος, δημιουργείται ο καρκίνος

Τα ιπποκρατικά κείμενα, όμως, είναι εκείνα που καταγράφουν τη νόσο ως καρκίνο. «Γυναικί εν Αβδήροισι καρκίνωμα εγένετο περί το στήθος και διά της θηλής έρρεεν ιχώρ ύφαιμος, επιληφθείσης δε της ρύσιος απέθανεν» έγραφε ο πατέρας της Ιατρικής. Ο πατέρας της Ιστορίας Ηρόδοτος (484-426 π. Χ.) αναφέρει ότι η Άτοσσα, η μητέρα του βασιλιά των Περσών, Δαρείου, έπασχε από καρκίνο του μαστού και τη θεράπευσε ο Έλληνας γιατρός Δημοκίδης, όταν υπηρετούσε στην περσική αυλή (520 π.Χ.). Όσον αφορά τα είδη του καρκίνου, αυτά διακρίνονταν στον «κρυπτό» και στον «επιφανειακό», στον «εν τω βάθει» και στον

«επιπολής», στον «ανέλκωτο» και στον «ηλκωμένο», στον «σύμφυτον» και «μη σύμφυτον».³⁷

Επίσης, για τη γνώση του καρκίνου μαστού στην αρχαία Ελλάδα, μαρτυρούν οι αναθηματικές προσφορές σε σχήμα στήθους που ανακαλύφθηκαν σε ναούς που φιλοξενούσαν τον Ασκληπιό και οι οποίες οδήγησαν στην υπόθεση πως οι αρχαίες Ελληνίδες ζητούσαν ανακούφιση από παθήσεις του μαστού. Συγκεκριμένα, ο Ιπποκράτης ανέφερε πως η ανισορροπία των χυμών (αίμα, φλέγμα, κίτρινη και μαύρη χολή) αποτελεί την αιτία του καρκίνου του μαστού και έδωσε περιγραφές των προοδευτικών σταδίων του καρκίνου.³⁸

Το 200 μ.Χ. ο καρκίνος του μαστού χαρακτηρίστηκε για πρώτη φορά ως συστηματική ασθένεια από τον Γαληνό, ο οποίος απέδωσε την αιτιολογία του στη συσσώρευση της μαύρης χολής στο αίμα και συνέδεσε τη διακοπή της εμμήνου ρύσεως με τον καρκίνο, όπως και με το γήρας.³⁹

Ισχυρίστηκε επίσης, ότι ορισμένοι όγκοι ήταν πιο επικίνδυνοι από άλλους. Πρότεινε φάρμακα όπως το όπιο, το καστορέλαιο, τη γλυκόριζα, το θείο, τα άλατα κ.λπ. για τη φαρμακευτική θεραπεία των καρκίνων του μαστού. Κατά τη διάρκεια αυτής της ιστορίας, ο καρκίνος του μαστού ήταν μια ασθένεια που επηρέασε ολόκληρο το σώμα και, συνεπώς, η χειρουργική επέμβαση δεν εξετάστηκε.⁴⁰

Ο Γαληνός επίσης, θεωρείται ο εισηγητής του όρου «όγκος» και της διατήρησής του στην επιστημονική ορολογία, αφού, ο καρκίνος γίνεται αντιληπτός ως το φορτίο που κουβαλά το σώμα. Συγκεκριμένα, ο Γαληνός υποστήριζε ότι, όπως στον καρκίνο (κάβουρα) τα πόδια είναι εκατέρωθεν του κορμού του, κατά τον ίδιο τρόπο «στον μαστό της γυναίκας, από τον παρά φύσιν όγκο, οι φλέβες είναι διογκωμένες και καταφανείς και παρομοιάζονταν με τα πόδια του καβουριού. Από εκεί και πέρα, ο όρος αυτός γενικεύθηκε για όλες τις νεοπλασίες του σώματος και χρησιμοποιείται από όλους τους αρχαίους Έλληνες ιατρούς, ενώ παράλληλα απαντάται και ο όρος "καρκίνωμα". Οι όροι αυτοί έφθασαν μέχρι τις ημέρες μας και καθιερώθηκαν στη διεθνή ιατρική ορολογία, ενώ και οι μορφές του καρκίνου είναι παρόμοιες με αυτές που υπάρχουν σήμερα, όπως των γεννητικών οργάνων, του πνεύμονα, των εντέρων και του μαστού».³⁷

Από τον 10ο αιώνα Άραβες φημισμένοι γιατροί εξέλιξαν τη χειρουργική επέμβαση του καρκίνου του μαστού χρησιμοποιώντας καυστικές πάστες για την καταστροφή των όγκων, μία τεχνική που έχει την ίδια λογική με τη σημερινή

χημειοθεραπεία. Τον 18ο αιώνα ο Hunter αντικατέστησε τον όρο μαύρη χολή με τον όρο λέμφος ως την αιτία του καρκίνου του μαστού.

Η ριζική μαστεκτομή, που πρωτοεμφανίστηκε το 1894, έδωσε έμφαση στην απομάκρυνση των ιστών ως κομμάτι της πρόληψης της εξάπλωσης του καρκίνου του μαστού.⁴¹

Επιδημιολογία καρκίνου-καρκίνου μαστού

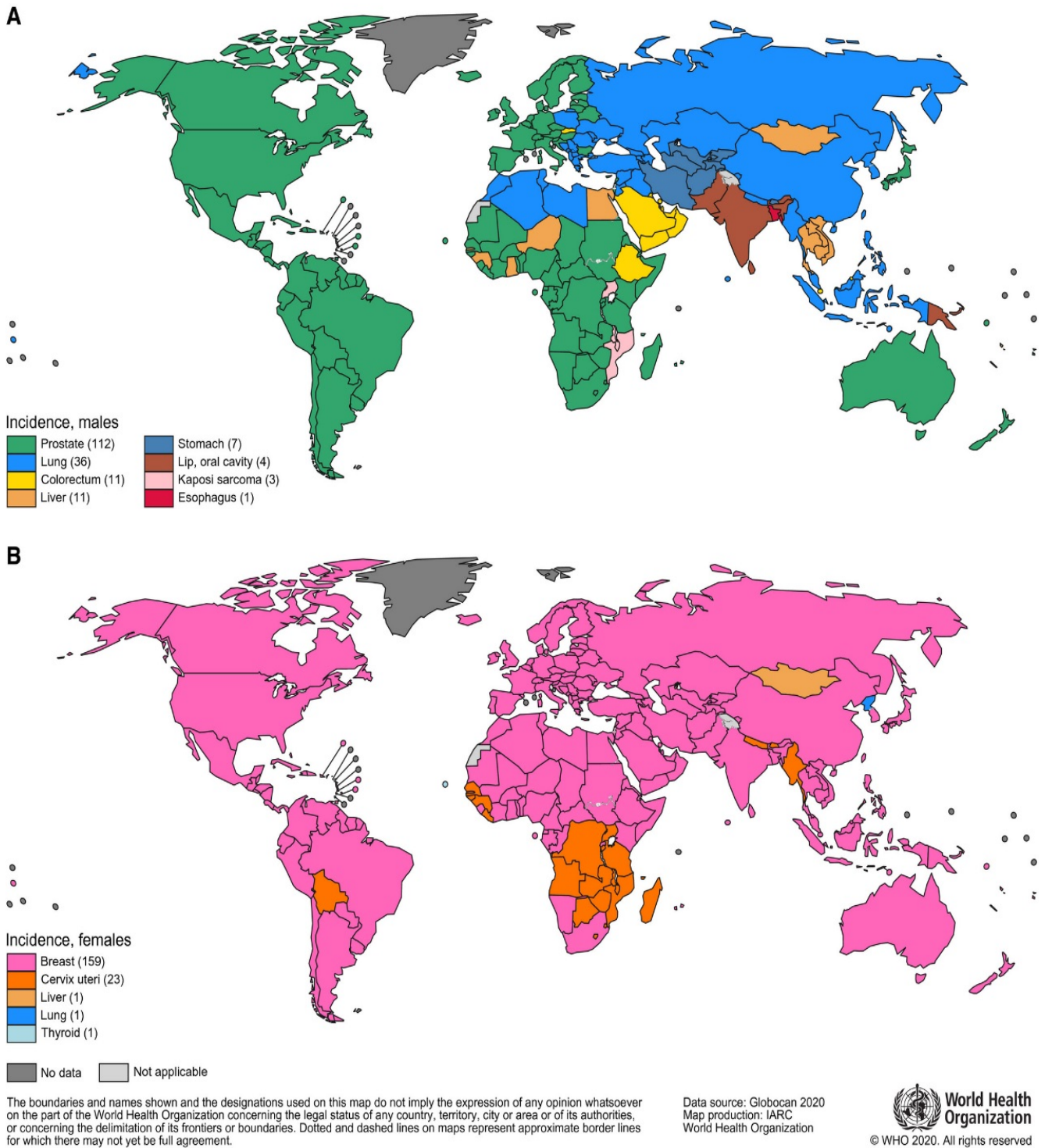
Ο καρκίνος είναι η κύρια αιτία θανάτου παγκοσμίως, αντιπροσωπεύοντας σχεδόν 10 εκατομμύρια θανάτους το 2020. Οι πιο συχνές περιπτώσεις καρκίνου το 2020 (όσον αφορά τα νέα κρούσματα καρκίνου) ήταν:

- στήθος (2,26 εκατομμύρια περιπτώσεις),
- πνεύμονας (2,21 εκατομμύρια περιπτώσεις),
- κόλον και ορθό (1,93 εκατομμύρια περιπτώσεις),
- προστάτη (1,41 εκατομμύρια περιπτώσεις),
- δέρμα (μη-μελάνωμα) (1,20 εκατομμύρια περιπτώσεις) και
- στομάχι (1,09 εκατομμύρια περιπτώσεις).

Οι πιο συχνές αιτίες θανάτου από καρκίνο το 2020 ήταν:

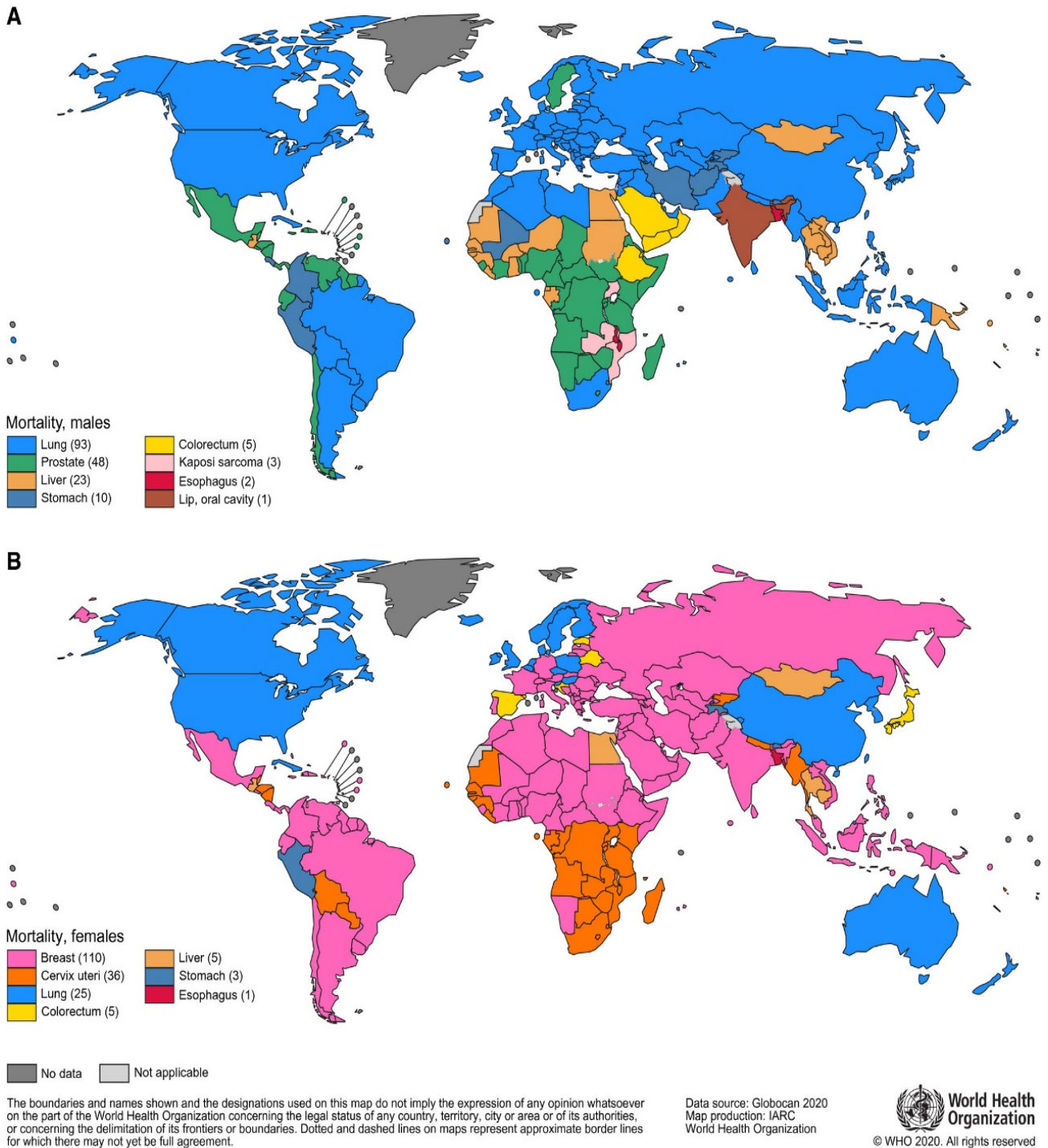
- πνεύμονας (1,80 εκατομμύρια θάνατοι),
- κόλον και ορθό (935.000 θάνατοι),
- ήπαρ (830.000 θάνατοι),
- στομάχι (769.000 θάνατοι) και
- μαστού (685.000 θάνατοι).⁴²

Στον παρακάτω χάρτη απεικονίζεται ο πιο κοινός τύπος εμφάνισης καρκίνου το 2020 σε κάθε χώρα μεταξύ (Α) ανδρών και (Β) γυναικών εκτός του καρκίνου του δέρματος.



Εικόνα 3. Ο πιο κοινός τύπος εμφάνιση καρκίνου το 2020 σε κάθε χώρα μεταξύ (A) ανδρών και (B) γυναικών εκτός του καρκίνου του δέρματος⁴²

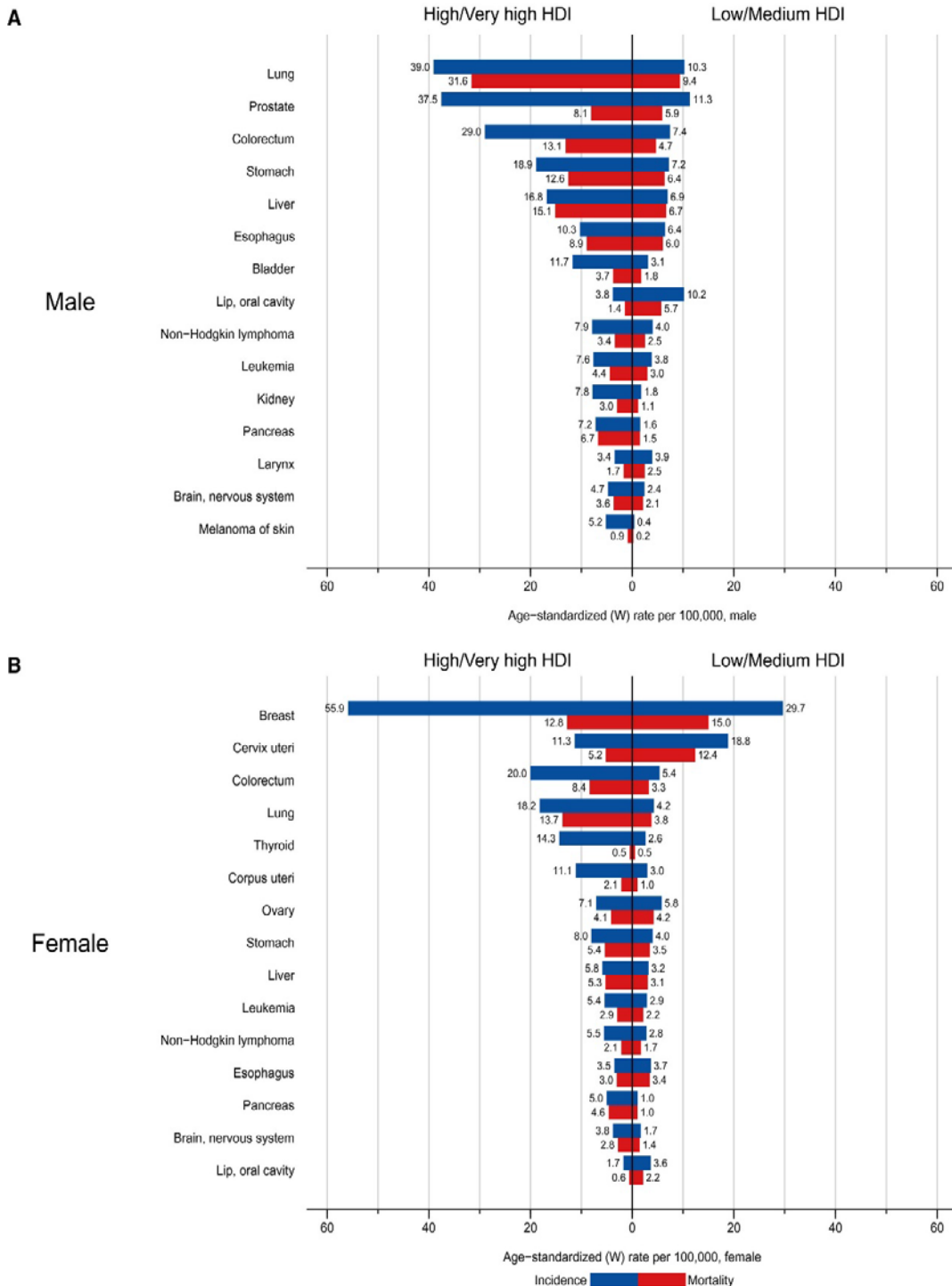
Είναι πασιφανές ότι ο καρκίνος του μαστού κατέχει την πρώτη θέση σχεδόν παγκοσμίως μεταξύ των γυναικών, ενώ στον χάρτη που ακολουθεί επίσης καταδεικνύεται η μεγαλύτερη συχνότητα θανάτων από καρκίνο μαστού.



Εικόνα 4. Ο πιο κοινός τύπος θνησιμότητας από καρκίνο ανά χώρα το 2020 μεταξύ (A) ανδρών και (B) γυναικών. Πηγή: GLOBOCAN 2020.⁴²

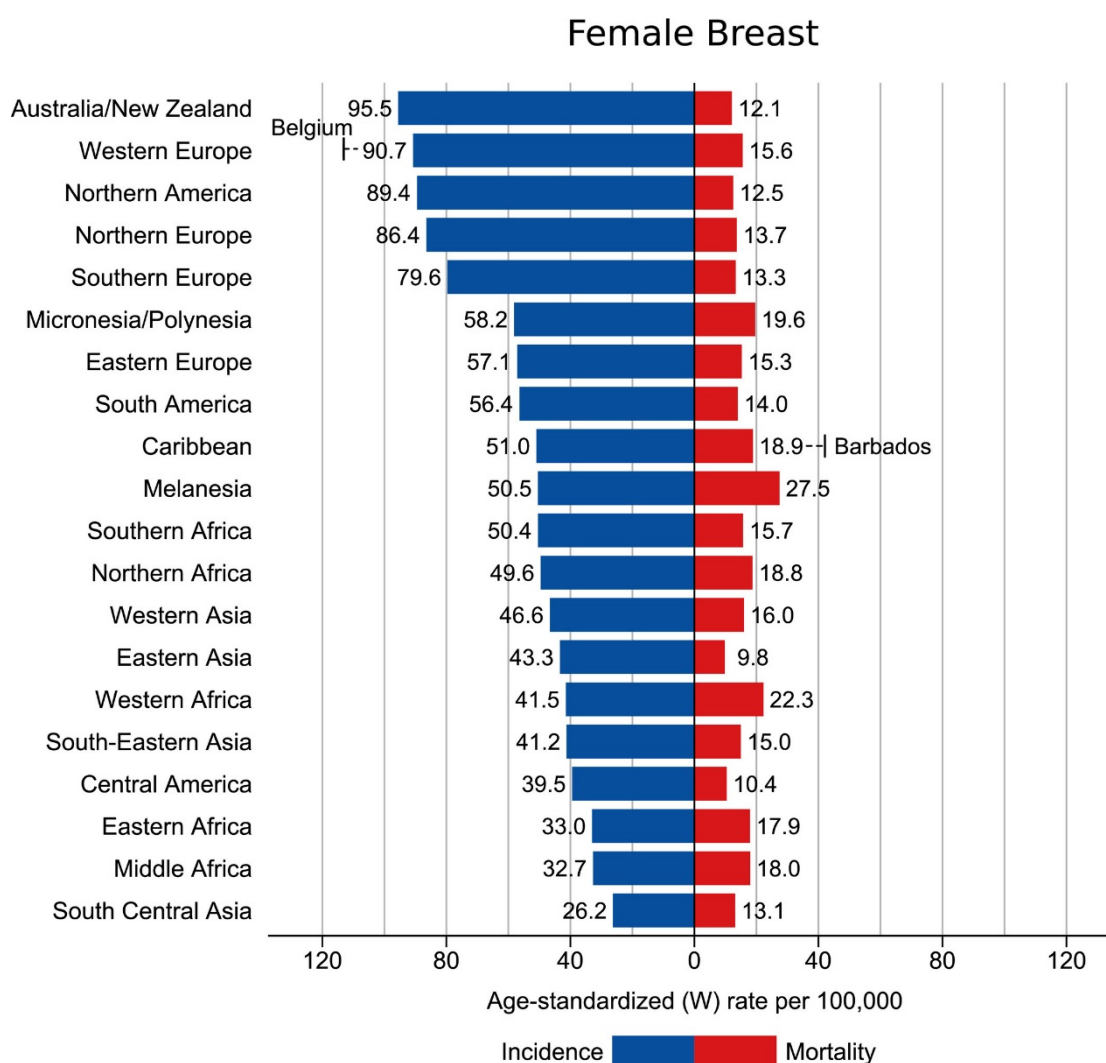
Στο παρακάτω γράφημα 1 απεικονίζονται τα 15 συχνότερα είδη του καρκίνου και η ηλικία θνησιμότητας μεταξύ των χωρών υψηλού / πολύ υψηλού δείκτη ανθρώπινης ανάπτυξης (HDI) έναντι χωρών χαμηλού / μεσαίου HDI μεταξύ (A) ανδρών και (B) γυναικών το 2020, όπου γίνεται φανερό ότι ο καρκίνος μαστού

είναι συχνότερος στις χώρες υψηλού/πολύ υψηλού δείκτη ανθρώπινης ανάπτυξης, που πιθανόν και άλλοι παράγοντες σχετικοί με τον τρόπο ζωής να ευθύνονται για τη συχνότητα εμφάνιση του καρκίνου μαστού.



Γράφημα 1. Επίπτωση και ηλικία θνησιμότητας - Τυποποιημένα ποσοστά σε χώρες υψηλού / πολύ υψηλού δείκτη ανθρώπινης ανάπτυξης (HDI) έναντι χωρών χαμηλού / μεσαίου HDI μεταξύ (A) ανδρών και (B) γυναικών το 2020. GLOBOCAN 2020.⁴²

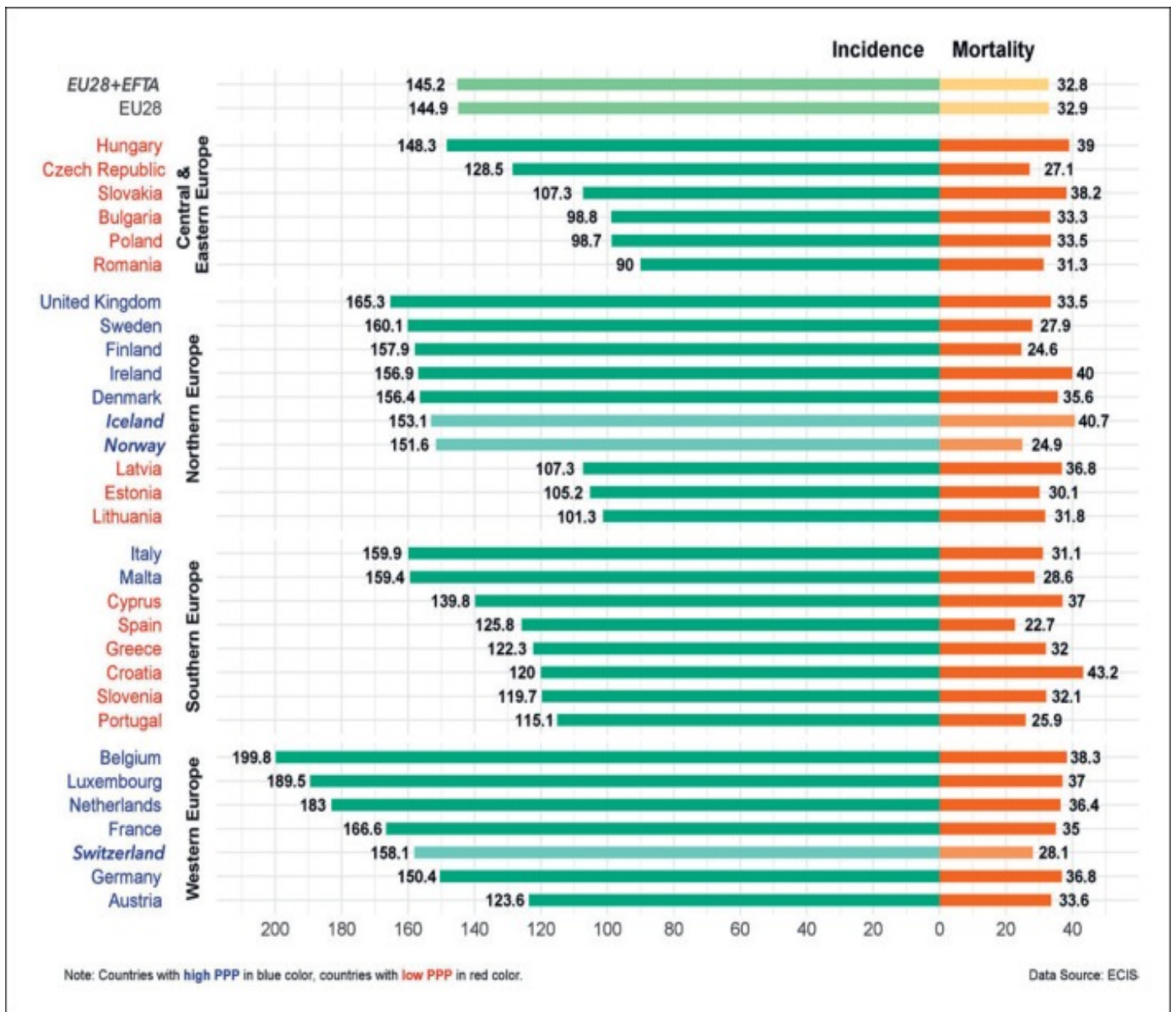
Στο παρακάτω γράφημα 2 φαίνονται με φθίνουσα σειρά τα τυποποιημένα ποσοστά επίπτωσης και θνησιμότητας ανάλογα με την ηλικία για τον γυναικείο καρκίνο του μαστού το 2020, όπου συχνότερη επίπτωση παρατηρείται στην Αυστραλία/Νέα Ζηλανδία και από το μέρος της Ευρώπης στο Βέλγιο.. Τα ποσοστά εμφανίζονται με φθίνουσα σειρά του παγκόσμιου (W) τυποποιημένου ποσοστού επίπτωσης κατά ηλικία και υπερτίθενται τα υψηλότερα εθνικά τυποποιημένα για την ηλικία ποσοστά επίπτωσης και θνησιμότητας.



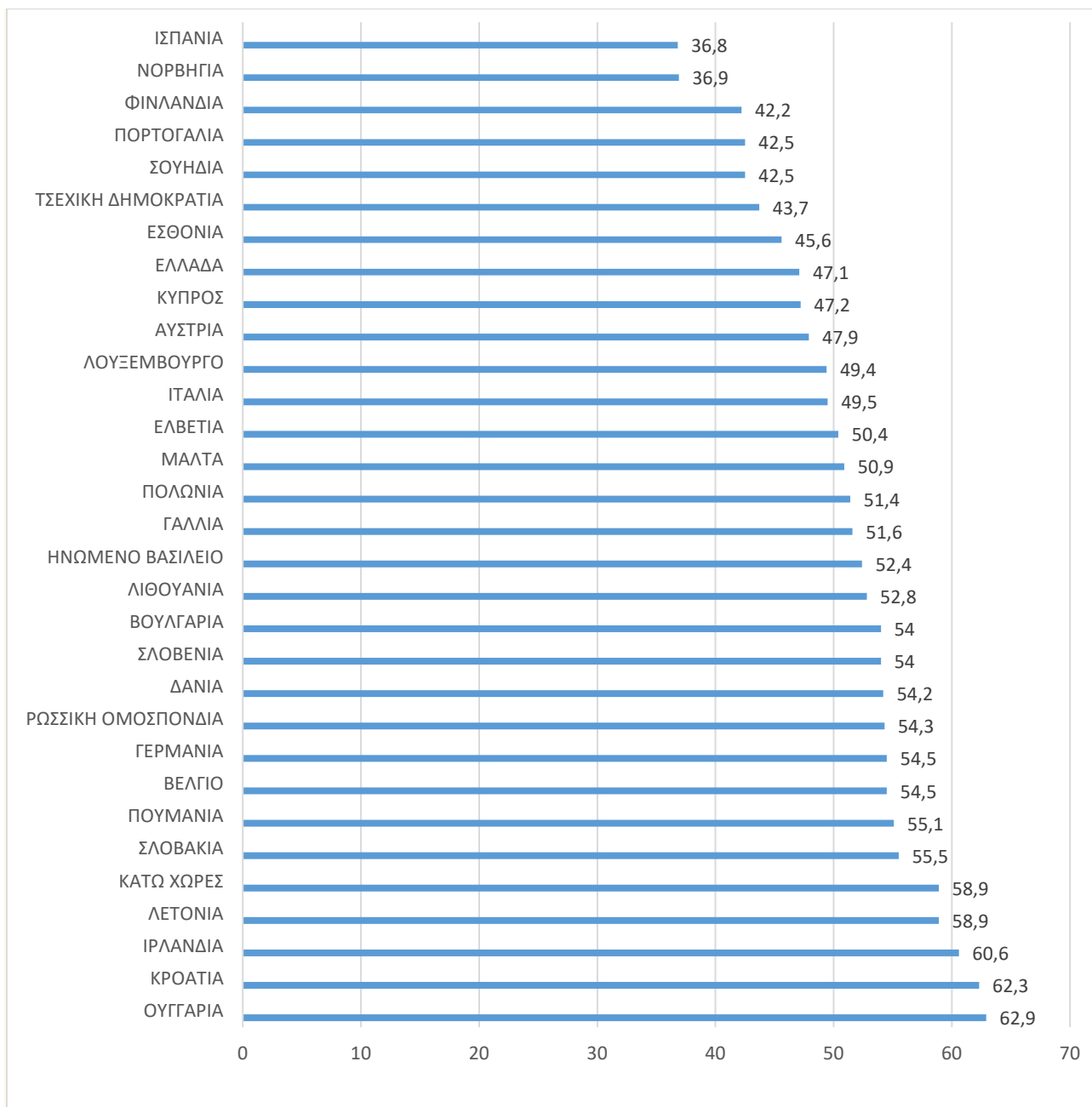
Γράφημα 2. Επίπτωση και θνησιμότητα ανάλογα με την ηλικία για τον γυναικείο καρκίνο του μαστού το 2020, παγκοσμίως. Πηγή: GLOBOCAN 2020.⁴²

Ο καρκίνος του μαστού εκτιμάται ότι είναι ο πιο διαγνωσμένος όγκος μεταξύ όλων των τύπων καρκίνου και η πρώτη αιτία θανάτου από καρκίνο στις γυναίκες

το 2020. •Η εκτιμώμενη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού και τα ποσοστά θνησιμότητας το 2020 ποικίλλουν διπλάσια στην ΕΕ-27. •Οι τάσεις επίπτωσης στην ΕΕ-27 είναι κυρίως αυξητικές. Πολλοί παράγοντες εξηγούν αυτές τις αλλαγές, συμπεριλαμβανομένων των αναπαραγωγικών παραγόντων, της αυξανόμενης παχυσαρκίας και της σωματικής αδράνειας, καθώς και της αυξημένης έντασης προληπτικού ελέγχου. •Οι τάσεις της θνησιμότητας στην ΕΕ-27 τείνουν να είναι πτωτική. Αυτό οφείλεται κυρίως στην αποτελεσματική θεραπεία και τα εργαλεία για την ανίχνευση της νόσου στα αρχικά στάδια. •Η πενταετής επιβίωση ασθενών με καρκίνο του μαστού που διαγνώστηκαν το 2000-2007 είναι υψηλότερη στη Βόρεια και Δυτική Ευρώπη και χαμηλότερη στην Ανατολική Ευρώπη. Οι εθνικές διαφορές μπορούν εν μέρει να εξηγηθούν από τα διαφορετικά επίπεδα δαπανών υγειονομικής περίθαλψης και την προκύπτουσα ποιότητα διάγνωσης και θεραπείας. Εκτιμάται ότι μία στις ένδεκα γυναίκες στην ΕΕ-27 θα αναπτύξει καρκίνο του μαστού πριν από την ηλικία των 74 ετών.^{44,45}



Γράφημα:3 Ποσοστά επίπτωσης και θνησιμότητας με βάση την ηλικία κατά περιοχή και χώρα για γυναικείο καρκίνο του μαστού σε χώρες της ΕΕ-28 (2018). Πηγή: ECIS. Ταξινόμηση PPP χωρών: υψηλή, μπλε; χαμηλό, κόκκινο. Τα ονόματα με πλάγια γράμματα είναι των 3 χωρών της ΕΖΕΣ.⁴⁶

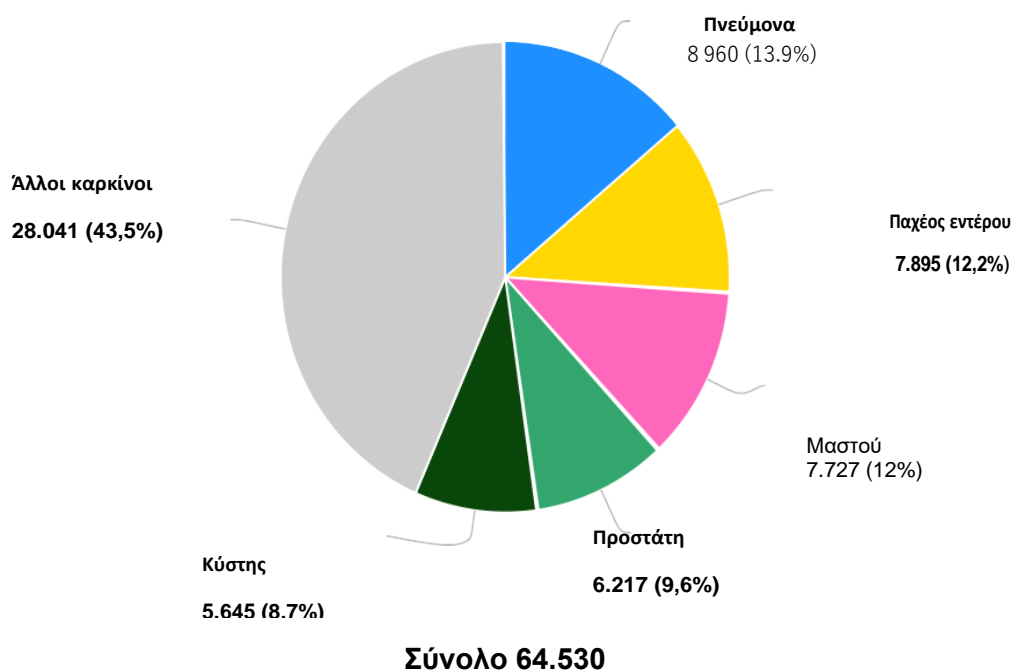


Γράφημα 4. Τα τυποποιημένα για την ηλικία ποσοστά θνησιμότητας από καρκίνο του μαστού στις χώρες που αναλύθηκαν, γυναίκες ηλικίας 45+ το 2015.⁶

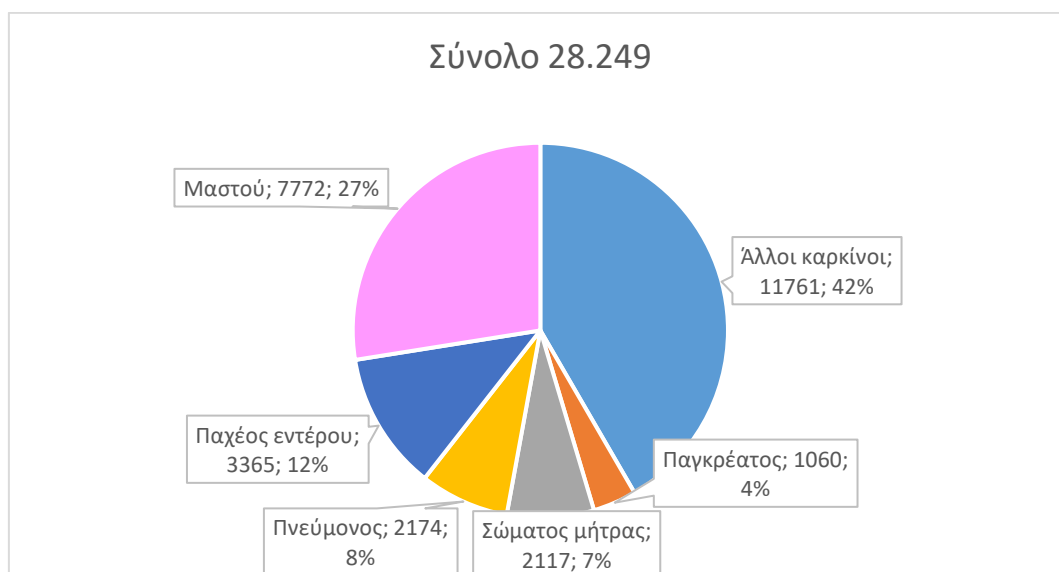
Σύμφωνα με τα στοιχεία του ΠΟΥ, που δημοσιεύθηκαν το 2020, οι θάνατοι από καρκίνο του μαστού στην Ελλάδα έφτασαν τα 2.520 ή το 2,50% των συνολικών θανάτων, ενώ σύμφωνα με τα τελευταία στοιχεία του 2021 που αφορούν το 2020 ο αριθμός των θανάτων ήταν 2.333. Το ποσοστό θανάτου που προσαρμόζεται στην ηλικία είναι 18,29 ανά 100.000 του πληθυσμού που κατατάσσει την Ελλάδα # 75 στον κόσμο.⁴⁷

Επίσης, αναφορικά με την Ελλάδα, ο καρκίνος μαστού των γυναικών κατέχει τη δεύτερη θέση μαζί με αυτόν του παχέος εντέρου στο σύνολο των νέων περιπτώσεων καρκίνου όλων των ηλικιών και στα δύο φύλα. Γράφημα 5

Στο γράφημα 6 καταγράφεται ο αριθμός των νέων περιπτώσεων καρκίνου στην Ελλάδα το 2020 στις γυναίκες, όλων των ηλικιών, όπου ο καρκίνος μαστού παρατηρείται με τη μεγαλύτερη συχνότητα. Στον πίνακα 3 φαίνεται η επίπτωση, η θνησιμότητα και ο επιπολασμός από καρκίνο το 2020.⁴²



Γράφημα 5. Αριθμός νέων περιπτώσεων καρκίνου στην Ελλάδα το 2020 και στα δύο φύλα, όλων των ηλικιών.⁴²



Γράφημα 6. Αριθμός νέων περιπτώσεων καρκίνου στην Ελλάδα το 2020 στις γυναίκες, όλων των ηλικιών.⁴²

Πίνακας 3. ΕΠΙΠΤΩΣΗ, ΘΝΗΣΙΜΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΑΠΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ ΤΟ 2020.⁴² (Στοιχεία από Globocan 2020) α

Cancer	New cases				Deaths				5-year prevalence (all)	
	Number	Rank	(%)	Cum.risk	Number	Rank	(%)	Cum.risk	Number	Prop
Lung	8 960	1	13.9	4.52	7 662	1	23.1	3.67	10 449	100.25
Breast	7 772	2	12.0	7.63	2 333	3	7.0	1.50	30 879	581.83
Colon	6 529	3	10.1	2.54	3 431	2	10.3	0.90	18 545	177.92
Prostate	6 217	4	9.6	6.31	1 835	5	5.5	0.55	25 019	489.05
Bladder	5 645	5	8.7	2.67	1 543	6	4.7	0.42	17 921	171.94
Pancreas	2 302	6	3.6	0.96	2 097	4	6.3	0.84	1 611	15.46
Corpus uteri	2 117	7	3.3	2.35	483	16	1.5	0.35	7 869	148.27
Leukaemia	1 847	8	2.9	0.80	1 314	9	4.0	0.41	5 125	49.17
Liver	1 833	9	2.8	0.78	1 522	7	4.6	0.57	1 664	15.96
Kidney	1 808	10	2.8	0.89	692	11	2.1	0.23	5 190	49.79
Stomach	1 780	11	2.8	0.70	1 347	8	4.1	0.45	2 704	25.94
Non-Hodgkin	1 554	12	2.4	0.84	606	13	1.8	0.22	4 869	46.71
Brain, central nervous	1 401	13	2.2	0.70	1 082	10	3.3	0.51	3 886	37.28
Melanoma of	1 313	14	2.0	0.75	295	18	0.89	0.12	4 380	42.02
Thyroid	1 251	15	1.9	0.83	86	24	0.26	0.03	4 683	44.93
Rectum	1 220	16	1.9	0.52	499	15	1.5	0.14	3 785	36.31
Ovary	1 020	17	1.6	0.99	677	12	2.0	0.54	2 834	53.40
Multiple	917	18	1.4	0.38	590	14	1.8	0.18	2 366	22.70
Larynx	811	19	1.3	0.44	379	17	1.1	0.15	2 665	25.57
Cervix uteri	697	20	1.1	0.77	282	19	0.85	0.23	2 060	38.81
Lip, oral	603	21	0.93	0.28	217	20	0.65	0.08	1 834	17.60
Hodgkin	361	22	0.56	0.22	108	22	0.33	0.04	1 303	12.50
Testis	321	23	0.50	0.48	22	32	0.07	0.03	1 373	26.84
Esophagus	247	24	0.38	0.11	210	21	0.63	0.09	276	2.65
Nasophar	193	25	0.30	0.11	92	23	0.28	0.05	640	6.14
Vulva	170	26	0.26	0.09	84	25	0.25	0.03	488	9.20
Salivary	157	27	0.24	0.04	75	26	0.23	0.01	473	4.54
nus	146	28	0.23	0.07	40	30	0.12	0.01	447	4.29
Kaposi	116	29	0.18	0.05	22	33	0.07	0.01	352	3.38
Penis	97	30	0.15	0.09	35	31	0.11	0.02	317	6.20
Gallbladder	84	31	0.13	0.03	64	27	0.19	0.02	81	0.78
Oropharynx	78	32	0.12	0.04	46	29	0.14	0.02	216	2.07
Mesothelio	57	33	0.09	0.03	48	28	0.14	0.03	69	0.66
Hypophar	20	34	0.03	0.01	11	34	0.03	0.00	36	0.35
Vagina	15	35	0.02	0.01	7	35	0.02	0.00	45	0.85
All cancer	64 530	-	-	26.33	33 166	-	-	11.36	179 828	1725.3

Σύμφωνα με τα τελευταία επιδημιολογικά δεδομένα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας στις ΗΠΑ για το έτος 2020 διαγνώσθηκαν 276.480 γυναίκες με διηθητικό καρκίνο μαστού και 48.530 με μη διηθητικό καρκίνο μαστού (in situ) . Από το 1980 ως το 1990 σημειώθηκε αύξηση στην επίπτωση της συγκεκριμένης κακοήθειας περίπου 30%, γεγονός που αποδόθηκε τόσο σε αλλαγές στον οικογενειακό προγραμματισμό και άρα την αναπαραγωγή, όσο και στην καθιέρωση του προσυμπτωματικού ελέγχου με μαστογραφία και τη χρήση φαρμακευτικής αγωγής υποκατάστασης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Η καμπύλη αυτή σταδιακά μετά το 2000 άρχισε να ομαλοποιείται και πλέον οι μόνες διαφοροποιήσεις να οφείλονται κυρίως στα διαφορετικά προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου και τον χρόνο διάγνωσης ανά τον κόσμο.^{48,49,50}

Αισιόδοξο φαίνεται ότι η πλειοψηφία των γυναικών διαγιγνώσκεται σε πρώιμο στάδιο, χάρη στη βελτίωση των απεικονιστικών μεθόδων και στην επαγρύπνηση για τακτικό προσυμπτωματικό έλεγχο. Οι γυναίκες που διαγιγνώσκονται σε αρχικό στάδιο αποτελούν το 62% των συνολικών περιπτώσεων καρκίνου μαστού. Συνήθως, αφορά σε γυναίκες άνω των 40 ετών, εκτός και αν συνυπάρχει κληρονομικό ιστορικό.^{49,50}

Η πρώιμη διάγνωση και επομένως η έγκαιρη αντιμετώπιση των γυναικών αυτών οδήγησε σε αντίστοιχη αύξηση της πενταετούς επιβίωσης, που για τον μη μεταστατικό διηθητικό καρκίνο μαστού είναι 91%. Ωστόσο, εάν κατά τη διάγνωση, η νόσος έχει επεκταθεί σε λεμφαδενικές δομές το ποσοστό πενταετούς επιβίωσης είναι 86%, ενώ αν η νόσος είναι εξ αρχής μεταστατική το προσδόκιμο επιβίωσης είναι πτωχότερο, με το ποσοστό να φθάνει μόλις στο 27%.^{49,50}

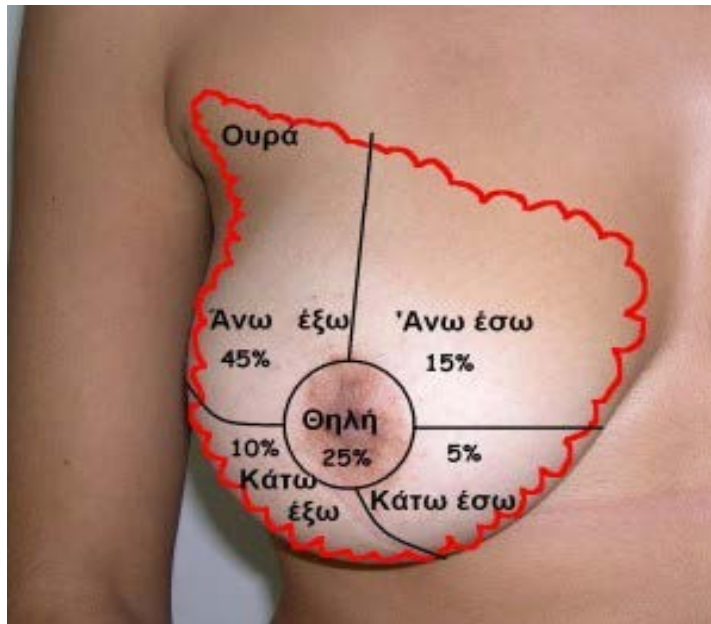
Ποσοστά επιβίωσης από καρκίνο του μαστού

Η επιβίωση του καρκίνου του μαστού εξαρτάται από διάφορους παράγοντες. Οι καρκίνοι που εντοπίζονται νωρίς, συχνά εντοπίζονται στον μαστό. Τα στατιστικά στοιχεία για το ποσοστό επιβίωσης του καρκίνου του μαστού δίνονται συχνά ως ποσοστά 5ετούς επιβίωσης. Το ποσοστό 5ετούς επιβίωσης είναι το ποσοστό των ανθρώπων που ζουν τουλάχιστον 5 χρόνια μετά τη διάγνωση του καρκίνου του μαστού. Σύμφωνα με την American Cancer Society, οι γυναίκες με πρώιμο στάδιο (στάδιο 1) καρκίνο του μαστού έχουν ποσοστό 5ετούς επιβίωσης 100%. Οι γυναίκες με καρκίνο του μαστού που έχει εξαπλωθεί σε απομακρυσμένα σημεία του σώματος (στάδιο 4) έχουν μόνο 22% πιθανότητα να

επιβιώσουν 5 χρόνια. αλλά αυτό το ποσοστό μπορεί να βελτιωθεί καθώς σημειώνονται πρόοδοι στη θεραπεία.⁵¹

Εντόπιση-συμπτώματα

Στην παρακάτω εικόνα φαίνεται η συχνότητα εντόπισης του καρκίνου στον μαστό

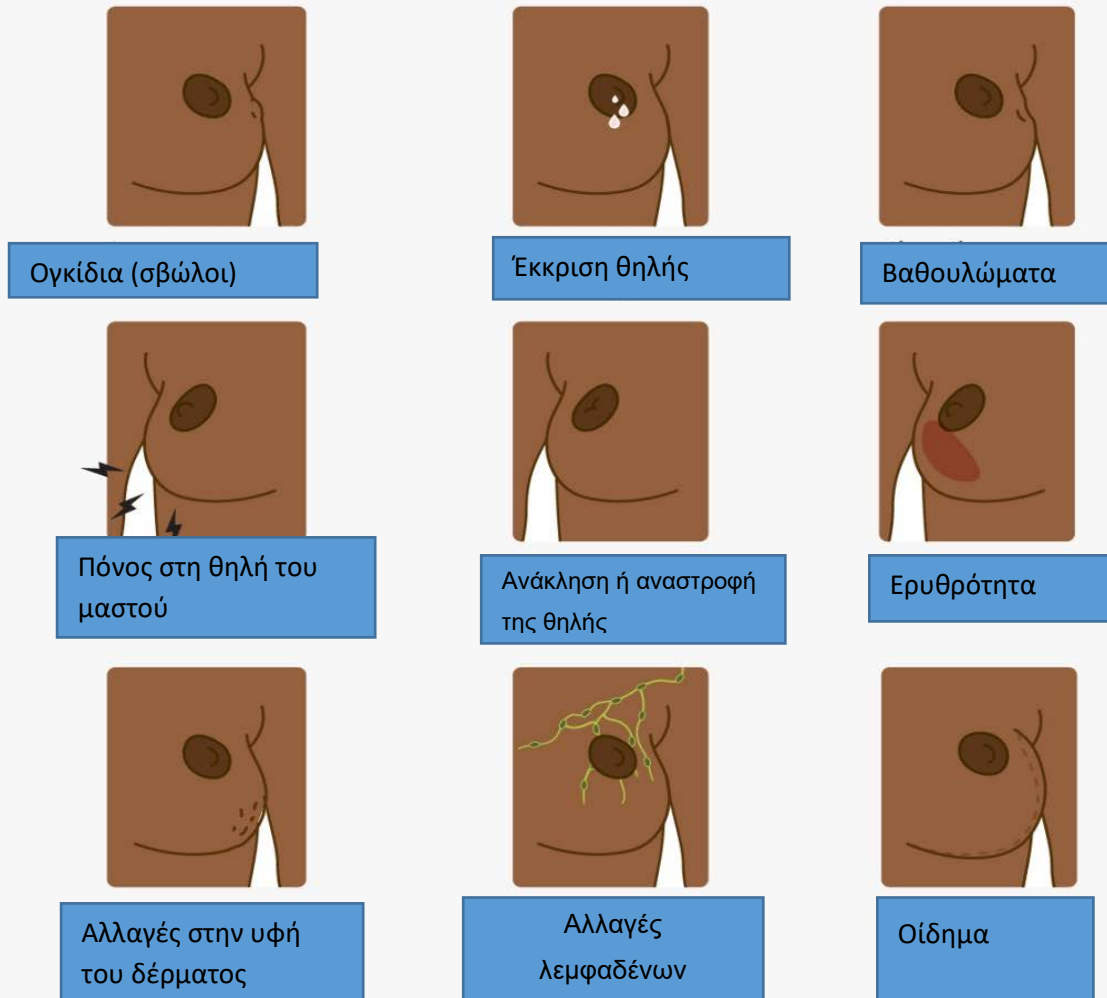


Εικόνα 5. Συχνότητα εντόπισης του καρκίνου⁵²

Ύποπτα ευρήματα αποτελούν το ψηλαφητό μόρφωμα στον μαστό ή στη μασχαλιαία χώρα, πάχυνση ή οίδημα του δέρματος του μαστού, εισολκή θηλής ή έκκριμα αυτής και πόνος στην περιοχή του μαστού.^{50,53,54}

Οι παρακάτω εικόνες δείχνουν συνοπτικά τα συνηθέστερα συμπτώματα του καρκίνου μαστού

Συμπτώματα καρκίνου του μαστού³⁴



Τροποποίηση από τον συγγραφέα³⁴

Εικόνα 6. Συμπτώματα καρκίνου του μαστού. ³⁴

Τύποι & Στάδια Κακοήθειας του Καρκίνου του Μαστού

Ο καρκίνος του μαστού μπορεί να εκφραστεί με διαφορετική μορφολογία και συνεπώς χρειάζεται διαφορετική θεραπευτική προσέγγιση. Μια σοβαρή διαφορά είναι εάν ο καρκίνος είναι μη-διηθητικός (in situ) ή όχι.

Από τη στιγμή που θα τεθεί η διάγνωση του καρκίνου του μαστού, θα πρέπει να ακολουθήσει σταδιοποίηση της νόσου προκειμένου να προσδιοριστεί η έκταση της διασποράς της. Η σταδιοποίηση αρχίζει με την «τριπλή διερεύνηση»

του μαστού και της μασχάλης. Στο σύστημα TNM η σταδιοποίηση του καρκίνου γίνεται ανάλογα με το μέγεθος της πρωτοπαθούς εστίας (**T**, tumor), την ύπαρξη ή μη λεμφαδενικών μεταστάσεων (**N**, nodes) και την παρουσία ή όχι απομακρυσμένων μεταστάσεων (**M**, metastases).²⁷

Σταδιοποίηση του καρκίνου του μαστού κατά TNM^{27*}

Σταδιοποίηση κατά T , (T ,tumor)	
T ₀	Απουσία όγκου
T ₁	Μέγεθος <2cm
T ₂	Μέγεθος 2-5cm
T ₃	Μέγεθος >5cm
T ₄	Διήθηση του δέρματος ή του θωρακικού τοιχώματος ή και των δύο
Σταδιοποίηση ανάλογα με την ύπαρξη ή μη λεμφαδενικών μεταστάσεων (N , nodes)	
N ₁	Κινητοί λεμφαδένες
N ₂	Καθηλωμένοι λεμφαδένες
N ₃	Προσβολή (διήθηση) των ομόπλευρων έσω μαστικών λεμφαδένων
Σταδιοποίηση ανάλογα με την παρουσία ή όχι απομακρυσμένων μεταστάσεων (M , metastases).	
M ₀	Χωρίς απομακρυσμένων μεταστάσεων
M ₁	Αποδεδειγμένες μεταστάσεις
M _x	Υποψία για την ύπαρξη μεταστάσεων, χωρίς όμως να έχει επιβεβαιωθεί η ύπαρξή τους

*Προσαρμοσμένος από τον συγγραφέα

Παθογένεση

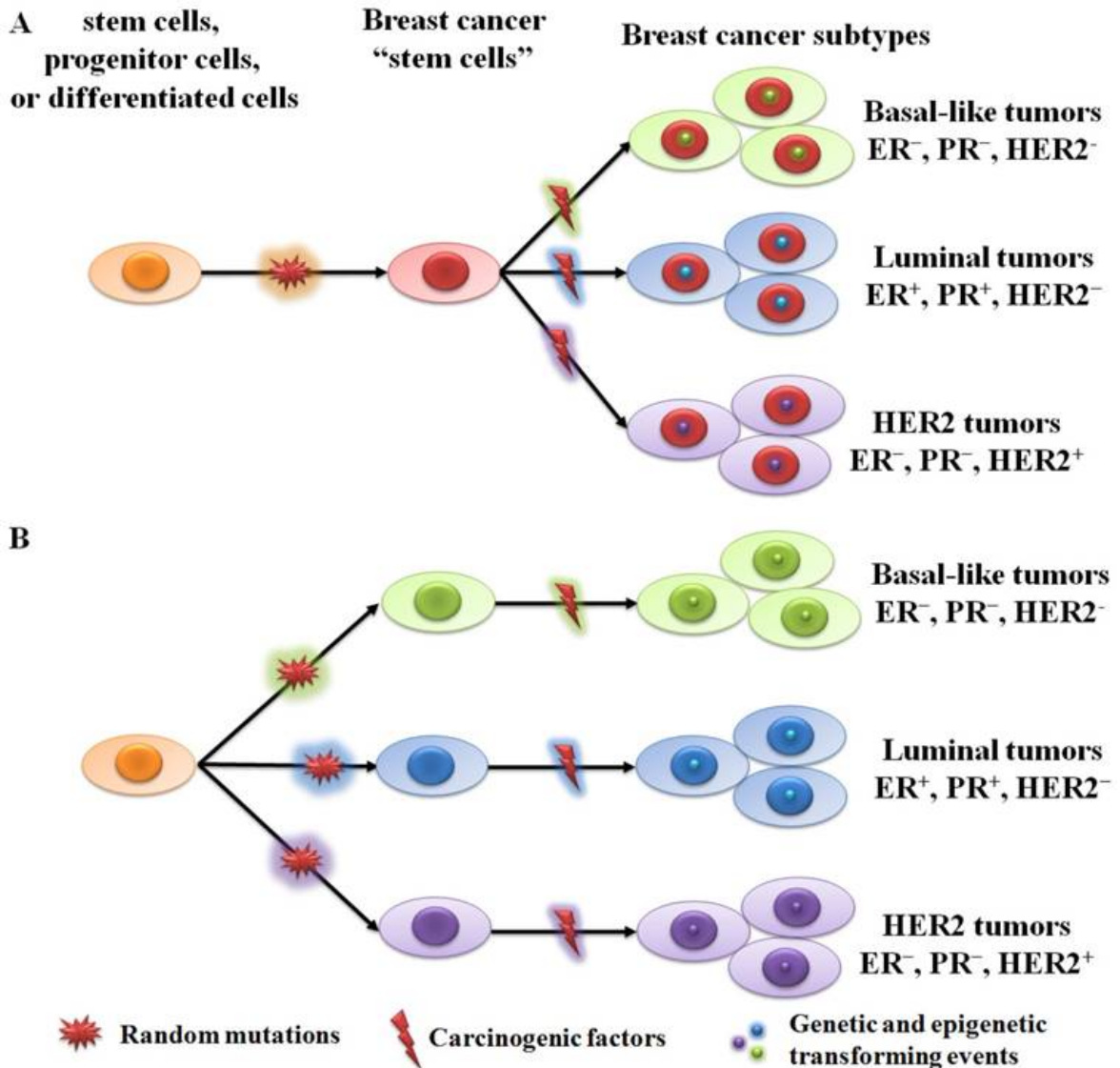
Οι όγκοι του μαστού ξεκινούν συνήθως από τον υπερπολλαπλασιασμό του πόρου και στη συνέχεια εξελίσσονται σε καλοήθεις όγκους ή και μεταστατικά καρκινώματα μετά από συνεχή διέγερση από διάφορους καρκινογόνους παράγοντες. Μικροπεριβάλλοντα όγκου όπως οι στρωματικές επιδράσεις ή τα μακροφάγα παίζουν ζωτικό ρόλο στην έναρξη και την εξέλιξη του καρκίνου του μαστού. Ο μαστικός αδένας των αρουραίων θα μπορούσε να προκληθεί σε

νεοπλασμάτα όταν μόνο το στρώμα εκτέθηκε σε καρκινογόνους παράγοντες, όχι η εξωκυτταρική μήτρα ή το επιθήλιο.^{8,55,56} Τα μακροφάγα μπορούν να δημιουργήσουν ένα μεταλλαξιγόνο φλεγμονώδες μικροπεριβάλλον, το οποίο μπορεί να προάγει την αγγειογένεση και να επιτρέψει στα καρκινικά κύτταρα να ξεφύγουν από την ανοσολογική απόρριψη.^{8,57,58} Διαφορετικά πρότυπα μεθυλίωσης DNA έχουν παρατηρηθεί μεταξύ του φυσιολογικού και του σχετιζόμενου με τον όγκο μικροπεριβάλλοντος, υποδεικνύοντας ότι οι επιγενετικές τροποποιήσεις στο μικροπεριβάλλον του όγκου μπορούν να προάγουν την καρκινογένεση.^{8,59,60} Πρόσφατα, μια νέα υποκατηγορία κακοήθων κυττάρων εντός όγκων που ονομάζονται καρκινικά βλαστοκύτταρα (CSCs) παρατηρείται και σχετίζεται με την έναρξη, τη διαφυγή και την υποτροπή του όγκου. Αυτός ο μικρός πληθυσμός κυττάρων, που μπορεί να αναπτυχθεί από βλαστοκύτταρα ή προγονικά κύτταρα σε φυσιολογικούς ιστούς, έχει ικανότητες αυτο-ανανέωσης και είναι ανθεκτικό σε συμβατικές θεραπείες όπως η χημειοθεραπεία και η ακτινοθεραπεία.^{8,61,62,63}

Τα βλαστοκύτταρα του καρκίνου του μαστού (bCSCs) αναγνωρίστηκαν για πρώτη φορά από τον Ai Hajj και ακόμη και 100 bCSC θα μπορούσαν να σχηματίσουν νέους όγκους στα ανοσοκατεσταλμένα ποντίκια ^{8,64}. Τα bCSC είναι πιο πιθανό να προέρχονται από προγονικά επιθηλιακά κύτταρα του αυλού παρά από βασικά βλαστοκύτταρα.^{8,65} Οι οδοί σηματοδότησης συμπεριλαμβανομένων των Wnt, Notch, Hedgehog, p53, PI3K και HIF εμπλέκονται στην αυτοανανέωση, τον πολλαπλασιασμό και την εισβολή των bCSC.^{8,66,67,68,69} Ωστόσο, απαιτούνται περισσότερες μελέτες για την κατανόηση των bCSC και για την ανάπτυξη νέων στρατηγικών για την άμεση εξάλειψη των bCSC.

Υπάρχουν δύο υποθετικές θεωρίες για την έναρξη και την εξέλιξη του καρκίνου του μαστού: η θεωρία των καρκινικών βλαστοκυττάρων και η στοχαστική θεωρία.^{8,59,70} Η θεωρία των καρκινικών βλαστοκυττάρων προτείνει ότι όλοι οι υποτύποι όγκου προέρχονται από τα ίδια βλαστοκύτταρα ή κύτταρα που ενισχύουν τη μετάβαση (προγονικά κύτταρα). Επίκτητες γενετικές και επιγενετικές μεταλλάξεις σε βλαστοκύτταρα ή προγονικά κύτταρα θα οδηγήσουν σε διαφορετικούς φαινοτύπους όγκου (Εικόνα 7A) Η στοχαστική θεωρία είναι ότι κάθε υποτύπος όγκου ξεκινά από έναν μεμονωμένο τύπο κυττάρου (βλαστικό κύτταρο, προγονικό κύτταρο ή διαφοροποιημένο κύτταρο) (Εικόνα 7B) Τυχαίες μεταλλάξεις μπορούν σταδιακά να συσσωρευτούν σε οποιαδήποτε κύτταρα του μαστού, οδηγώντας στη μετατροπή τους σε κύτταρα όγκου όταν συσσωρευτούν επαρκείς

μεταλλάξεις. Αν και οι δύο θεωρίες υποστηρίζονται από πολλά δεδομένα, καμία δεν μπορεί να εξηγήσει πλήρως την προέλευση του ανθρώπινου καρκίνου του μαστού⁸.



Εικόνα 7A,7B. Υποθετικές θεωρίες έναρξης και εξέλιξης του καρκίνου του μαστού. (A) Όλοι οι υποτύποι όγκου προέρχονται από τα ίδια βλαστοκύτταρα ή προγονικά κύτταρα. Στη συνέχεια προσδιορίζονται διαφορετικοί φαινότυποι όγκου με υποτύπο-ειδικά γεγονότα μετασχηματισμού. (B) Κάθε υποτύπος όγκου ξεκινά από έναν μεμονωμένο κυτταρικό τύπο (βλαστικό κύτταρο, προγονικό κύτταρο ή διαφοροποιημένο κύτταρο). Τυχαίες μεταλλάξεις μπορούν σταδιακά να συσσωρευτούν σε οποιαδήποτε κύτταρα του μαστού, οδηγώντας στη μετατροπή τους σε κύτταρα όγκου όταν έχει συσσωρευτεί επαρκής αριθμός μεταλλάξεων.⁸

Επίσης, τα βλαστοκύτταρα του καρκίνου του μαστού (BCSCs) ή τα κύτταρα έναρξης όγκου (TICs) αποτελούν έναν μικρό, δυναμικό υποπληθυσμό όγκων του μαστού και είναι σημαντικοί οδηγοί έναρξης, εξέλιξης και μετάστασης του όγκου.^{71,72,73} Παίζουν ζωτικό ρόλο στην ιδιοσυστατική ή επίκτητη αντίσταση ή χημειοθεραπεία που οδηγεί σε κακή έκβαση των ασθενών.⁷⁴ Μετά από συμβατική κυτταροτοξική ή ακτινοθεραπεία, τα εγγενώς ανθεκτικά και επιζώντα BCSC, τα μη BCSC όγκοι και τα στρωματικά κύτταρα αποτελούν την ελάχιστη υπολειπόμενη νόσο (MRD). Στη συνέχεια, αυτά τα BCSC επεκτείνονται και υφίστανται διαφοροποίηση πολλαπλών γραμμών και επανεπιοικίζουν τον ετερογενή όγκο. Ο υποτροπιάζων όγκος είναι εξαιρετικά επιθετικός, πιθανώς ανθεκτικός στα φάρμακα και εξαιρετικά μεταστατικός, θέτοντας σοβαρή πρόγνωση. Τα BCSC διαθέτουν έμφυτη ή αναπτύσσουν επίκτητη χημειοανθεκτικότητα καθώς έχουν την ικανότητα να αποτοξινώνουν ή να μεταφέρουν το χημειοθεραπευτικό φάρμακο μέσω ποικίλων μηχανισμών.^{71,74,75}

Μοριακοί υπότυποι

Ένας παράγοντας ακόμα που θα καθορίσει την επιλογή θεραπευτικού σχήματος και κατ' επέκταση την πρόγνωση της ασθενούς είναι η έκφραση ή απουσία έκφρασης ορισμένων βιοδεικτών που αφορούν σε πρωτεϊνικές δομές και γονίδια στην επιφάνεια των κακοηθών κυττάρων. Μπορούν να ανιχνευθούν με μεθόδους ανοσοϊστοχημείας ή την τεχνική FISH στο ιστοτεμάχιο της βιοψίας. Αυτοί αφορούν κυρίως ορμονικούς υποδοχείς οιστρογόνων- ER(Estrogen Receptors) και προγεστερόνης-PR (Progesteron Receptors) καθώς και το πρωτοογκογονίδιο HER-2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2). Τα προαναφερθέντα, σε συνδυασμό με τη χρήση επιπλέον βιοδεικτών (κερατίνες, EGFR, Ki67, κ.α), οδήγησαν στη δημιουργία 5 κύριων μοριακών υποτύπων καρκινωμάτων μαστού, όπως φαίνονται στον πίνακα 5 παρακάτω οι οποίοι είναι:

Τα αυλικού τύπου είναι πάντα ER+ και χωρίζονται σε A και B, με τον τύπο B να είναι περισσότερο επιθετικός, γεγονός που αποδεικνύεται και από τον υψηλό δείκτη πολλαπλασιασμού ki67. Ο HER2+ τύπος είναι εξίσου υψηλόβαθμης κακοήθειας, δεν εκφράζει ορμονικούς υποδοχείς οιστρογόνων και προγεστερόνης αλλά εκφράζει τον HER2.παράγοντα. Την χειρότερη πρόγνωση έχουν ο τριπλά αρνητικός καρκίνος μαστού και ο αταξινόμητος τύπος, με τον τελευταίο να είναι βέβαια και ο πιο σπάνιος. Όσον αφορά στον τριπλά αρνητικό καρκίνο μαστού,

αυτός δεν εκφράζει ορμονικούς υποδοχείς αλλά ούτε και τον παράγοντα HER2. Έχει υψηλό μιτωτικό δείκτη πολλαπλασιασμού και χαρακτηρίζεται ως υψηλόβαθμης κακοήθειας.^{76,77,78}

ΠΙΝΑΚΑΣ 5. Μοριακοί υπότυποι καρκίνου μαστού

Αυλικού τύπου A Luminal type A	Χαμηλού βαθμού κακοήθειας	ER+	PR+	HER2-	Ki67 χαμηλό
Αυλικού τύπου B Luminal type B	Υψηλού βαθμού κακοήθειας	ER+	PR+/-	HER2+/-	Ki67 υψηλό
Βασικού τύπου Triple negative	Υψηλού βαθμού κακοήθειας	ER-	PR-	HER2-	Ki67 υψηλό
HER2+	Υψηλού βαθμού κακοήθειας	ER-	PR-	HER2+	Ki67 υψηλό
Αταξινόμητο	Έκφραση γονιδίων στρωματικών κυττάρων				

ΕΙΔΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Υπάρχουν πολλά είδη καρκίνων του μαστού. Εξαρτάται από την κατάσταση.

Ανάλογα με το πόσο βαθιά έχει προχωρήσει ένας καρκίνος μέσα στο μαστό, χωρίζεται σε **in situ** και σε **διηθητικό**.

Ανάλογα με τα κύτταρα από τα οποία προέρχεται, χωρίζεται σε **πορογενή** και σε **λοβιακό**.

Ανάλογα με το πόσο κακοήθη είναι τα κύτταρά του, χωρίζεται σε **βαθμό κακοήθειας** 1 (χαμηλό), 2 (μέτριο) ή 3 (υψηλό).

Ανάλογα με το πόσο διαφοροποιημένα είναι τα κύτταρά του χωρίζεται σε **χαμηλής, μέσης και υψηλής διαφοροποίησης**.

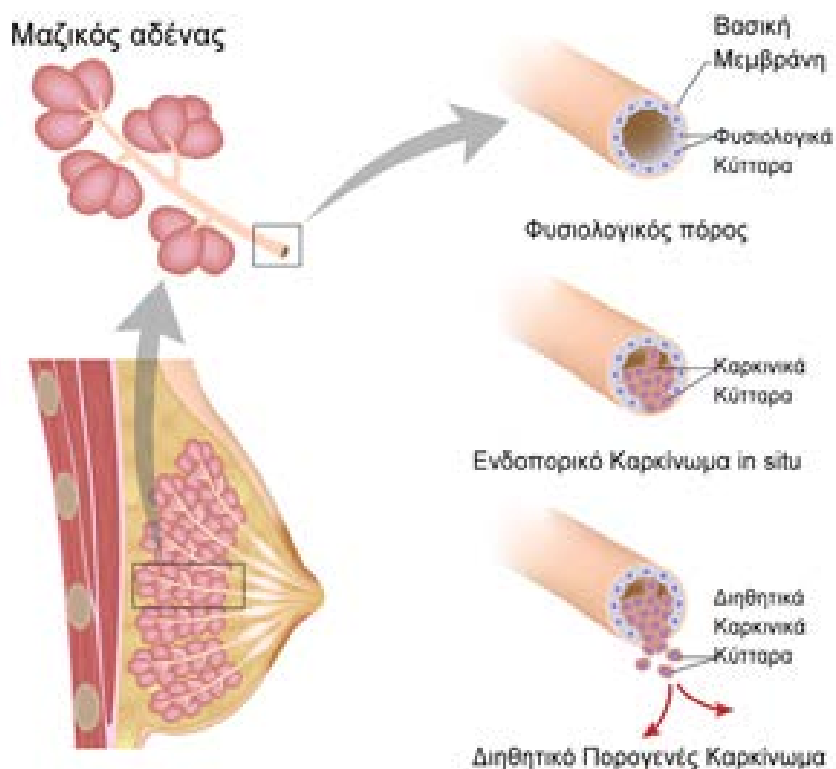
Επίσης χωρίζονται σε δύο ομάδες ανάλογα με το αν τα κύτταρα έχουν **θετικούς ορμονικούς υποδοχείς** οιστρογόνων και προγεστερόνης. ή αν έχουν **αρνητικούς ορμονικούς υποδοχείς**.

Χωρίζονται επίσης σε δύο ομάδες ανάλογα με το αν έχουν υποδοχείς HER2 ή όχι δηλαδή **HER- 2θετικοί** και **HER-2 αρνητικοί**.⁷⁹

A. ΠΟΡΟΓΕΝΗ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΑ

Μη διηθητικό πορογενές καρκίνωμα in situ (DCIS): Το DCIS είναι ο πλέον συχνός μη διηθητικός καρκίνος μαστού. Περίπου 63.000 νέες περιπτώσεις εμφανίζονται ετησίως στην Αμερική και αυτό αντιστοιχεί στο ένα πέμπτο του συνολικού αριθμού των πρωτοεμφανιζόμενων κακοηθειών μαστού κάθε χρόνο. Είναι μια κακοήθεια που αναπτύσσεται μέσα στο κύτταρα των πόρων και δεν διασπά τη βασική μεμβράνη των κυττάρων αυτών. Αντιμετωπίζεται καταρχήν με χειρουργική επέμβαση και τις περισσότερες φορές χρειάζεται επικουρική ακτινοθεραπεία. Εάν υπάρχουν θετικοί ορμονικοί υποδοχείς, προτείνεται και ορμονοθεραπεία με ταμοξιφαίνη. Εάν ακολουθηθούν βασικές αρχές χειρουργικής ογκολογίας με τα απαιτούμενα ελεύθερα χειρουργικά όρια τότε η πιθανότητα τοπικής υποτροπής είναι κάτι λιγότερο από 12%.^{27,80}

Πορογενές Καρκίνωμα Μαστού



Διηθητικό πορογενές καρκίνωμα χωρίς ιδιαίτερα χαρακτηριστικά (NOS): Είναι ο πιο συνηθής τύπος, περίπου το 75% όλων των καρκινωμάτων του μαστού ανήκουν σε αυτή την κατηγορία. Περιοχές νέκρωσης ή/και αποτιτανώσεων ανευρίσκονται στο 60% των περιπτώσεων. Στα καρκινώματα αυτά τη μεγαλύτερη προγνωστική αξία έχει ο βαθμός πυρηνικής διαφοροποίησης (Grade).

Μυελοειδές (medullary) καρκίνωμα: Αποτελεί το 5-8% των καρκινωμάτων του μαστού συνήθως σε γυναίκες κάτω των 50 ετών.

Βλεννώδες (mucinous) ή κολλοειδές (colloid) καρκίνωμα: Αποτελεί το 2-4% των καρκινωμάτων μαστού και εμφανίζεται σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας (60-70 ετών).

Σωληνώδες (tubular) καρκίνωμα: Πολύ καλά διαφοροποιημένο καρκίνωμα σε γυναίκες μέσω όρου ηλικίας τα 50 έτη, το οποίο έχει εξαιρετική

πρόγνωση όταν ανευρίσκεται σε αμιγή μορφή, αλλά σε ένα ποσοστό 35-50% έχει πολυεστιακή ανάπτυξη και 38% αμφοτερόπλευρη εντόπιση.

Νόσος Paget της θηλής του μαστού: Κλινικά το κύριο χαρακτηριστικό της νόσου είναι η "εκζεματοειδής " εμφάνιση της θηλής. Χαρακτηρίζεται ιστολογικά από ανάπτυξη των νεοπλασματικών κυττάρων μέσα στην επιδερμίδα του δέρματος της θηλής και μπορεί να είναι *in situ* (δηλ. Χωρίς επέκταση στον αυλό των υποκείμενων πόρων ή να συνοδεύεται από υποκείμενο διηθητικό πορογενές καρκίνωμα.

Διηθητικό Θηλώδες (papillary) καρκίνωμα: Σπάνιος τύπος με καλή πρόγνωση.

Φλεγμονώδες καρκίνωμα: Κλινικά χαρακτηρίζεται από τα σημεία της φλεγμονής, δηλ. ερυθρότητα και οίδημα του δέρματος του μαστού με κύριο ιστολογικό χαρακτηριστικό την εκτεταμένη λεμφαγγειακή διήθηση του μαζικού παρεγχύματος ή/και του χορίου του δέρματος. Οδηγό σημείο επίσης αποτελεί η εικόνα «φλοιού πορτοκαλιού» (Peau d'orange) που εμφανίζει το δέρμα του μαστού και πάντα πρέπει να επιβεβαιώνεται ιστολογικά, διότι έχει μεγάλη σημασία για τη θεραπευτική αντιμετώπιση.^{27,80}

B. ΛΟΒΙΑΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ

Μη διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα *in situ* (LCIS): Το LCIS δεν θεωρείται κακοήθεια του μαστού αλλά παράγοντας κινδύνου για ανάπτυξη κακοήθειας, ο οποίος κυμαίνεται μεταξύ 20-35% εφ' όρου ζωής. Συνήθως, δεν χρειάζεται να αντιμετωπιστεί χειρουργικά και αποτελεί τυχαίο εύρημα σε βιοψίες. Μόνο εάν υπάρχει ψηλαφητό ογκίδιο, συνοδές αποτιτανώσεις, ή η ιστολογική έκθεση το έχει χαρακτηρίσει πλειόμορφου τύπου προτείνεται η αφαίρεση του.

Συνιστάται συχνή παρακολούθηση και σε μερικές περιπτώσεις προφυλακτική λήψη ορμονοθεραπείας. Μερικές φορές, οι ασθενείς δεν μπορούν να διαχειριστούν το άγχος που δημιουργεί ο κίνδυνος και αποφασίζουν αμφοτερόπλευρη προφυλακτική μαστεκτομή για μείωση κινδύνου με αποκατάσταση. Θα πρέπει να τονιστεί ότι η αμφοτερόπλευρη μαστεκτομή θα πρέπει να μην προτείνεται από τον θεράποντα ιατρό παρά μόνο σε ειδικές

περιπτώσεις και αφού πρώτα σταθμιστεί η ψυχοσύνθεση, αλλά και ο κίνδυνος εμφάνισης νόσου στη γυναίκα.^{27,80}

Διηθητικό Λοβιακό Καρκίνωμα: Αποτελεί το 5-10% των καρκινωμάτων του μαστού, σε γυναίκες μέσης ηλικίας 52 ετών. Είναι πολυεστιακό σε ποσοστό 55% και αμφοτερόπλευρο σε ποσοστό 20%. Μακροσκοπικά, έχει ασαφή όρια και σύσταση ελαστική ή σκληρή. Συχνά, μπορεί να συνυπάρχει με διηθητικό πορογενές καρκίνωμα. Ιστολογικά, μπορεί να είναι "κλασικό" ή συμπαγές, κυψελιδικό ή μεικτό που έχουν χειρότερη μάλλον πρόγνωση από το κλασικό.^{27,80}

Θεραπεία

Η επιλογή της στρατηγικής θεραπείας βασίζεται στην έκταση/τοποθεσία του όγκου (μέγεθος και θέση του πρωτοπαθούς όγκου, αριθμό βλαβών, αριθμό και έκταση προσβολής λεμφαδένων) και βιολογία (παθολογία συμπεριλαμβανομένων βιοδεικτών, γονιδιακή έκφραση) καθώς και στην ηλικία και γενική κατάσταση υγείας του ασθενούς και προσωπικές προτιμήσεις. Η ηλικία θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες και δεν πρέπει να είναι ο καθοριστικός λόγος για τη διακοπή ή τη σύσταση θεραπείας. Η ηλικία είναι μια συνεχής μεταβλητή και τα όριά της στις κλινικές δοκιμές επιλέγονται πάντα αυθαίρετα.⁸¹

Αναλυτικότερα η θεραπεία περιλαμβάνει τη θεραπεία της τοπικής νόσου και τη θεραπεία τοπικής υποτροπής ή μεταστατικής νόσου:

I. Η θεραπεία τοπικής νόσου περιλαμβάνει:

1. **Χειρουργείο** Η αφαίρεση του όγκου μπορεί να γίνει πριν την εφαρμογή συστηματικής θεραπείας είτε με ολική μαστεκτομή, είτε με ογκεκτομή και διατήρηση του υγιούς μαστού. Η χειρουργική επέμβαση επίσης, μπορεί να γίνει μετά τη μείωση του μεγέθους του όγκου με την εφαρμογή συστηματικής θεραπείας.

Ενδείξεις χειρουργικής θεραπείας τίθεται στις κάτωθι περιπτώσεις:

- Μη διηθητικό καρκίνωμα:
 - In situ πορογενές (DCIS) (stage 0)
 - Πλειόμορφο In situ λοβιακό (LIN3) (stage 0)
- Διηθητικό τοπικό καρκίνωμα με ή χωρίς συνύπαρξη μη διηθητικού καρκινώματος:

- Στάδιο IA, IB
- Στάδιο IIA, IIB
- Από το στάδιο IIIA οι όγκοι T3N1M0

Αντίθετα αντενδείξεις χειρουργικής θεραπείας ως αρχικής αντιμετώπισης του καρκίνου του μαστού αποτελούν οι κάτωθι:

- Τοπικά προχωρημένος καρκίνος του μαστού (στάδιο III εκτός T3N1M0) στον οποίο ενδείκνυται προεγχειρητική χημειοθεραπεία και ακολουθεί η κατάλληλη χειρουργική θεραπεία
- Φλεγμονώδης καρκίνος μαστού, στον οποίο ενδείκνυται προεγχειρητική χημειοθεραπεία και:
 - επί ανταποκρίσεως ακολουθεί μαστεκτομή και λεμφαδενικός καθαρισμός
 - επί μη ανταποκρίσεως εκτελείται προσπάθεια τοπικού ελέγχου (παρηγορητική ακτινοθεραπεία/χειρουργική θεραπεία)

2. Ακτινοθεραπεία. Συνήθως εφαρμόζεται μετά τη χειρουργική αφαίρεση με μερική μαστεκτομή, καθώς και μετά από ολική μαστεκτομή με θετικούς λεμφαδένες,

3. Συστηματική θεραπεία. Η επιλογή της βασίζεται στην ευαισθησία του όγκου σε αυτήν, το όφελος από την χορήγησή της, τον κίνδυνο υποτροπής, την ηλικία της ασθενούς, και τη συνολική κατάσταση της υγείας της. Η συστηματική θεραπεία θα πρέπει να χορηγείται μέσα σε 2-6 εβδομάδες μετά το χειρουργείο.^{81,84}

4. Ορμονοθεραπεία. Η ορμονοθεραπεία συνιστάται σε όλους τους ασθενείς με θετικούς οιστρογονοϋποδοχείς (ER) ανεξάρτητα από τη χορήγηση χημειοθεραπείας ή/και στοχευμένης θεραπείας. Η επιλογή του θεραπευτικού παράγοντα εξαρτάται από την εμμηνορρυσιακή κατάσταση της ασθενούς.

Στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες χορηγείται ταμοξιφαίνη 20mg/ημέρα για 5-10 έτη. Στις γυναίκες που γίνονται εμμηνοπαυσιακές μέσα στα πρώτα 5 έτη της χορήγησης ταμοξιφαίνης, η έναρξη ενός αναστολέα αρωματάσης όπως λετροζόλη προσφέρει ιδιαίτερο όφελος. Για τις ασθενείς στις οποίες αντενδείκνυται η ταμοξιφαίνη, μπορεί να χορηγηθεί ένα GnRH ανάλογο σε συνδυασμό με έναν αναστολέα αρωματάσης, ενώ όταν αντενδείκνυται και οι αναστολείς αρωματάσης, μπορεί να χορηγηθεί μόνο GnRH ανάλογο.

Στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ενδείκνυται τόσο η ταμοξιφαίνη όσο και οι αναστολείς αρωματάσης (AI), οι οποίοι μπορούν να χορηγηθούν εξ αρχής, είτε μετά από 2-3 έτη λήψης ταμοξιφαίνης, είτε ως συμπληρωματική θεραπεία μετά από 5 έτη ταμοξιφαίνης. Δεν υπάρχει αποδεδειγμένο όφελος για χορήγηση AIs για πάνω από 5 έτη^{81,84}.

5 Χημειοθεραπεία Η χημειοθεραπεία συστήνεται στις περισσότερες περιπτώσεις τριπλά αρνητικών όγκων, όγκων θετικών για HER2 και σε υψηλού κινδύνου αυλικού τύπου HER2 αρνητικών όγκων. Το μεγαλύτερο όφελος της χημειοθεραπείας αναδεικνύεται στους ER αρνητικούς όγκους. Το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο σχήμα είναι αυτό που περιέχει ανθρακυκλίνες και/ή ταξάνες, σε κάποιες ασθενείς χρησιμοποιείται και το σχήμα CMF (κυκλοφωσφαμίδη, μεθοτρεξάτη, φλουορακίλη). Τέσσερις κύκλοι δοξορουβικίνης και κυκλοφωσφαμίδης θεωρούνται ίσης θεραπευτικής αποτελεσματικότητας με έξι κύκλους CMF. Η χορήγηση ανθρακυκλινών και στη συνέχεια ταξανών ή το αντίθετο έχει μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα από την ταυτόχρονη χορήγησή τους. Η διάρκεια χορήγησης της χημειοθεραπείας είναι από 12-24 εβδομάδες (4-8 κύκλοι).^{81,84}.

6. HER2 Στοχευμένη θεραπεία Η χορήγηση trastuzumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία σε όγκους με υπερέκφραση HER2 υποδοχέων μειώνει τον κίνδυνο υποτροπής. Η διάρκεια χορήγησής του είναι ένα έτος, και συνιστάται να αποφεύγεται η ταυτόχρονη λήψη ανθρακυκλίνης λόγω αύξησης του κινδύνου καρδιοτοξικότητας.^{81,84}.

7. Διφωσφονικά Η προφυλακτική έναντι των μεταστάσεων χορήγηση διφωσφονικών δεν έχει επισήμως εγκριθεί, αλλά μπορεί ενδεχομένως να ωφελήσει γυναίκες με χαμηλά οιστρογόνα (που λαμβάνουν θεραπεία ωοθηκικής καταστολής ή είναι μετεμμηνοπαυσιακές) όπου υπάρχουν ενδείξεις ότι αυξάνει το ελεύθερο νόσου διάστημα επιβίωσης καθώς και την συνολική επιβίωση των ασθενών με νόσο. Ασφαλώς χορηγούνται με επίσημη ένδειξη για την αντιμετώπιση της προκαλούμενης από τις θεραπείες οστικής απώλειας στις γυναίκες αυτές.^{81,84}.

II. Θεραπεία τοπικής υποτροπής ή μεταστατικής νόσου. Η επιλογή του κατάλληλου σχήματος θα πρέπει να περιλαμβάνει όπως και για την πρωτοπαθή νόσο, τη βιολογία του όγκου, τις προηγούμενες θεραπείες, συννοσηρότητες, την αναμενόμενη ανταπόκριση στη θεραπεία, τη γνώμη της ασθενούς. Η

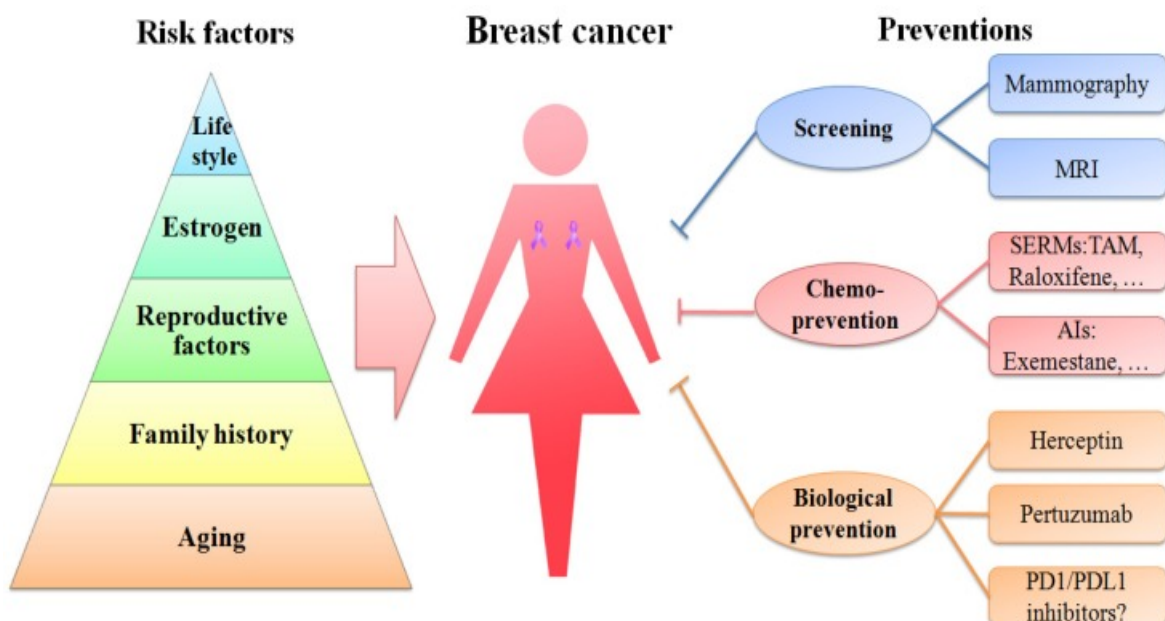
ορμονοθεραπεία είναι η θεραπεία εκλογής στους θετικούς για ορμονοϋποδοχείς όγκους, εκτός αν υπάρχει υποψία για αντοχή του όγκου στη θεραπεία αυτή. Οι στοχευμένες θεραπείες χορηγούνται στους θετικούς για HER2 μεταστατικούς όγκους σε συνδυασμό με χημειο- ή ορμονοθεραπεία.^{82,84} Η χορήγηση χημειοθεραπείας σαν μονοθεραπεία προτιμάται σε μεταστατικούς όγκους, που δεν έχουν σαφή κλινική πρόοδο, σε απειλητικές για τη ζωή σπλαγχνικές μεταστάσεις ή όταν υπάρχει ανάγκη για άμεση συμπτωματική ανακούφιση του ασθενούς.^{83,84}

Στην επόμενη ενότητα θα αναφερθούν οι συνηθέστεροι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση του καρκίνου μαστού και θα γίνει μεγαλύτερη αναφορά στους τροποποιήσιμους παράγοντες, όπως είναι η παχυσαρκία, η δυσλιπιδαιμία και ο τρόπος ζωής, στους οποίους επικεντρώνεται και η παρούσα μελέτη.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Η ραγδαία αυξανόμενη επίπτωση του καρκίνου του μαστού τις τελευταίες δεκαετίες ενισχύει την υπόθεση πως οι παράγοντες που καθορίζουν τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου έχουν αλλάξει. Το φαινόμενο αυτό μπορεί να αποδοθεί στην αλλαγή συμπεριφοράς προς ορισμένους προστατευτικούς παράγοντες (π.χ. τεκνοποίηση, νεαρή ηλικία κατά την πρώτη κύηση) από ένα μεγάλο ποσοστό των γυναικών, αλλά και στην επικράτηση παραγόντων που φαίνεται να αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου (π.χ. διατροφικές συνήθειες, κάπνισμα, παχυσαρκία, μειωμένη φυσική δραστηριότητα, λήψη ορμονών κλπ.). Πολλοί από τους γνωστούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση καρκίνου του μαστού όπως η ηλικία, το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού, η πρώιμη εμμηνарχή και η καθυστερημένη εμμηνόπαυση είναι μη τροποποιήσιμοι γεγονός που σημαίνει πως δεν μπορεί να υπάρξει παρέμβαση ώστε να μεταβληθούν. Αντίθετα, παράγοντες όπως η παχυσαρκία, η συνδυασμένη λήψη οιστρογόνων και προγεστερόνης, το κάπνισμα και η κατανάλωση αλκοόλ θεωρούνται τροποποιήσιμοι.⁸⁵

Ως εκ τούτου, ο καρκίνος του μαστού είναι μια πολυπαραγοντική νόσος και έχει συσχετιστεί με πολλούς προδιαθεσικούς παράγοντες που ταξινομούνται σε μη τροποποιήσιμους και σε τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου.⁸ Εικόνα 8.



Εικόνα 8. Παράγοντες κινδύνου και πρόληψη/διαχείριση του καρκίνου μαστού.⁸

«Σχηματικό διάγραμμα παραγόντων κινδύνου και πρόληψης του καρκίνου του μαστού. Η ηλικία, το οικογενειακό ιστορικό, οι αναπαραγωγικοί παράγοντες, τα οιστρογόνα και ο τρόπος ζωής είναι πέντε σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για καρκίνο του μαστού, που απεικονίζονται στο διάγραμμα της πυραμίδας. Ο προσυμπτωματικός έλεγχος (μαστογραφία και μαγνητική τομογραφία), η χημειοπρόληψη (με SERM και AI) και η βιολογική πρόληψη (χρησιμοποιώντας Herceptin και pertuzumab) χρησιμοποιούνται επί του παρόντος για την πρόληψη του καρκίνου του μαστού. Οι αναστολείς PD1/PDL1 είναι φάρμακα ανοσοθεραπείας και μπορεί να είναι πολλά υποσχόμενες στρατηγικές για τη θεραπεία του TNBC».⁸

ΜΗ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΙΜΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

1. Ηλικία άνω των 50 ετών

Εκτός από το φύλο, η γήρανση είναι ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για καρκίνο του μαστού, επειδή η συχνότητα του καρκίνου του μαστού σχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με την αύξηση της ηλικίας. Το 2016, περίπου το 99,3% και το 71,2% όλων των θανάτων που σχετίζονταν με τον καρκίνο του μαστού στην Αμερική αναφέρθηκαν σε γυναίκες ηλικίας άνω των 40 και 60 ετών, αντίστοιχα.^{3,8,86}

Η επίπτωση της νόσου αυξάνεται από την ηλικία των 25 ετών, πιο απότομα μεταξύ 40 και 55 ετών, και σταθεροποιείται μέχρι την ηλικία των 70 ετών. Μετά την ηλικία αυτή η αύξηση της επίπτωσης της νόσου είναι και πάλι απότομη μέχρι τις ακόμη μεγαλύτερες ηλικίες. Ο καρκίνος του μαστού είναι η συνηθέστερη αιτία θανάτου σε γυναίκες ηλικίας μεταξύ 40 και 50 ετών.²⁷ Ως εκ τούτου, είναι απαραίτητο να γίνει προληπτικός μαστογραφικός έλεγχος σε γυναίκες ηλικίας 40 ετών και άνω.

2. Οικογενειακό ιστορικό

Την κληρονομικότητα ορισμένων μεταλλαγμένων γονιδίων, όπως τα BRCA1 και BRCA2 γονίδια. Τα BRCA1 και BRCA2 είναι τα δύο κύρια γονίδια που συμμετέχουν στις οικογενείς μορφές του καρκίνου μαστού. Σε μεταλλάξεις του BRCA1 ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του μαστού κατά τη διάρκεια της ζωής είναι 80-85%, με 60% πιθανότητα ανάπτυξης και στους δύο μαστούς. Σύμφωνα με

την υπάρχουσα βιβλιογραφία, η μετάλλαξη των ανωτέρω γονιδίων ευθύνεται για λιγότερο από το 10% των καρκίνων του μαστού. Ωστόσο, όταν πολλά μέλη της οικογένειας έχουν προσβληθεί από καρκίνο του μαστού ή/και ωοθηκών σε νεαρή ηλικία, πρέπει να τίθεται υποψία γενετικής προδιάθεσης.⁸

Σχεδόν το ένα τέταρτο όλων των περιπτώσεων καρκίνου του μαστού σχετίζονται με οικογενειακό ιστορικό.^{8,87} Οι γυναίκες, των οποίων η μητέρα ή η αδερφή έχουν καρκίνο του μαστού, είναι επιρρεπείς σε αυτή την ασθένεια. Μια μελέτη κοόρτης σε περισσότερες από 113.000 γυναίκες στο Ηνωμένο Βασίλειο έδειξε ότι οι γυναίκες με έναν συγγενή πρώτου βαθμού με καρκίνο του μαστού έχουν 1,75 φορές υψηλότερο κίνδυνο να αναπτύξουν αυτή την ασθένεια από τις γυναίκες που δεν έχουν προσβληθεί συγγενείς. Επιπλέον, ο κίνδυνος γίνεται 2,5 φορές ή μεγαλύτερος σε γυναίκες με δύο ή περισσότερους συγγενείς πρώτου βαθμού με καρκίνο του μαστού.^{8,87} Η κληρονομική ευαισθησία στον καρκίνο του μαστού αποδίδεται εν μέρει στις μεταλλάξεις γονιδίων που σχετίζονται με τον καρκίνο του μαστού όπως τα BRCA1 και BRCA2.⁸

3. Αναπαραγωγικοί παράγοντες

Η έκθεση σε οιστρογόνα και προγεστερόνη κατά τη διάρκεια της ζωής και κυρίως η πρώιμη εμμηνарχή (πριν τα 12 έτη) και η εμμηνόπαυση μετά τα 55 έτη.⁸²

Αναπαραγωγικοί παράγοντες όπως η πρώιμη εμμηνарχή, η όψιμη εμμηνόπαυση, η καθυστερημένη ηλικία στην πρώτη εγκυμοσύνη και ο μη ή μικρής διάρκειας θηλασμός μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Αναλυτικότερα, από το αναπαραγωγικό ιστορικό, οι γυναίκες που δεν έχουν τεκνοποιήσει ή τεκνοποίησαν πρώτη φορά μετά την ηλικία των 30 έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού. Ομοίως ισχύει για ιστορικό πρόωρου τοκετού και απουσία θηλασμού.^{8,82}

Κάθε 1 χρόνο καθυστέρηση στην εμμηνόπαυση αυξάνει τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού κατά 3%. Κάθε 1 έτος καθυστέρηση στην εμμηνарχή ή κάθε επιπλέον γέννηση μειώνει τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού κατά 5% ή 10%, αντίστοιχα.^{88,89,90} Μια πρόσφατη νορβηγική μελέτη κοόρτης έδειξε ότι ο λόγος κινδύνου (HR) είναι 1,54 μεταξύ όψιμης (≥ 35 ετών) και πρώιμης (< 20 ετών) ηλικίας κατά την πρώτη γέννηση.⁹¹ Οι αναπαραγωγικοί παράγοντες συνδέονται στενά με την κατάσταση ER, με διαφορές στις αναλογίες πιθανοτήτων (OR) μεταξύ ER⁺ και ER⁻ καρκίνου του μαστού για ισότητα (OR: 0,7 έναντι 0,9 για ≥ 3 γεννήσεις έναντι

μηδενικών) και ηλικία κατά την πρώτη γέννηση (OR: 1,6 έναντι 1,2 για ηλικία ≥ 30 έναντι < 25 ετών).^{8,92}

4. Το ατομικό αναμνηστικό καλοήθους ή και κακοήθους πάθησης του μαστού

Οι επιζώντες από καρκίνο αντιπροσωπεύουν πλέον περισσότερο από το 3,5% του πληθυσμού στις ΗΠΑ, και περίπου το 3% στη Δυτική Ευρώπη. Οι επιζώντες από καρκίνο αντιμετωπίζουν το πρόβλημα των επακόλουθων πρωτοπαθών όγκων, που πιθανώς σχετίζονται με τα καθυστερημένα αποτελέσματα της θεραπείας ή με μια κοινή αιτιολογία για πολλαπλούς καρκίνους.^{93,94,95}

Προηγούμενες έρευνες έδειξαν ότι οι καρκινοπαθείς έχουν 15-20% υψηλότερο κίνδυνο για δεύτερο πρωτοπαθή καρκίνο σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό. Περίπου το ένα τρίτο των επιζώντων από καρκίνο ηλικίας > 60 ετών διαγιγνώσκονται τουλάχιστον μία φορά με δεύτερο καρκίνο.^{93,96} Οι γυναίκες με καρκίνο του μαστού ως πρώτη πρωτοπαθή εστία ήταν η μεγαλύτερη ομάδα ασθενών με πολλαπλό καρκίνο στις Ηνωμένες Πολιτείες το 2002, ενώ η δεύτερη και η τρίτη ομάδα ήταν άνδρες και γυναίκες με διάγνωση πρωτοπαθούς καρκίνου του παχέος εντέρου και άνδρες με καρκίνο του προστάτη, αντίστοιχα.^{93,97}

Στις γυναίκες με ατομικό ιστορικό καρκίνου του μαστού ο κίνδυνος φαίνεται πως είναι υψηλότερος όταν η πρώτη διάγνωση έχει τεθεί σε νεαρή ηλικία. Πιο συγκεκριμένα, γυναίκες των οποίων η διάγνωση έλαβε χώρα σε ηλικία μικρότερη των 40 ετών εμφανίζουν τον υψηλότερο κίνδυνο, ενώ οι νεαρότερες γενικά γυναίκες εμφανίζουν 3 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για την εμφάνιση οποιασδήποτε μορφής της νόσου μελλοντικά και 4,5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να νοσήσουν ξανά από καρκίνο του μαστού.⁸⁵ Επιπρόσθετα, η γενετική προδιάθεση, όπως μεταλλάξεις στα γονίδια BRCA1 και BRCA2, πιθανότατα συμβάλλει στην ενίσχυση του κινδύνου για επανεμφάνιση της νόσου, ενώ ατομικό ιστορικό καρκίνου των ωοθηκών και καρκίνου του ενδομητρίου αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού.⁸⁵

- Γυναίκες με λοβιακό καρκίνωμα in situ (Lobular carcinoma in situ) (LCIS) έχουν 7 με 11 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν διηθητικό καρκίνο σε οποιοδήποτε μαστό, παρότι η συγκεκριμένη κατάσταση σπανίως οδηγεί σε επιθετική μορφή της νόσου.⁹⁸

- Καλοήθεις παθήσεις του μαστού. Ήδη από τη δεκαετία του 1950 οι ερευνητές έχουν καταλήξει στο ότι ορισμένες καλοήθεις παθήσεις του μαστού μπορεί να σχετίζονται με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Η καλοήθης νόσος του μαστού (KNM) είναι μια ευρεία κατηγορία παθολογικών διαγνώσεων που περιλαμβάνει, αλλά δεν περιορίζεται σε ινοαδενώματα, κύστεις, ινοκυστική νόσο, θηλώματα και πολλαπλασιασμούς επιθηλιακών πόρων με ή χωρίς ατυπία. Μελέτες έχουν δείξει 4-5 φορές αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού σε άτομα που παρουσιάζουν KNM με ατυπία και 1,5-2 φορές αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού σε άτομα με KNM χωρίς ατυπία.^{98,99,100} Η υποκείμενη αιτία των KNM παραμένει άγνωστη, αν και η οδός από τον φυσιολογικό τερματικό λοβό του πόρου προς τις προκακοήθεις βλάβες του μαστού, τον μη επεμβατικό και διηθητικό καρκίνο έχει περιγραφεί καλά μορφολογικά.⁹⁹ Το τροποποιημένο μοντέλο Wellings Jensen για την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού περιγράφει πώς τα υπερπλαστικά επιθηλιακά κύτταρα του μαστού μεγεθύνουν αργά τις λοβιακές μονάδες του τερματικού πόρου σχηματίζοντας υπερπλαστικές διευρυμένες λοβιακές μονάδες που μπορεί στη συνέχεια να οδηγήσουν σε μικροκύστεις ή ανάπτυξη συνήθους υπερπλασίας του πόρου ή άτυπης υπερπλασίας του πόρου. Η άτυπη υπερπλασία του πόρου μπορεί να εξελιχθεί σε καρκίνωμα του πόρου *in situ* και στη συνέχεια μπορεί να εξελιχθεί τελικά σε διηθητική κακοήθεια του μαστού.^{99,101} Η γενετική προδιάθεση και οι περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως η διατροφή, το αλκοόλ και η σωματική δραστηριότητα, μπορεί να τροποποιήσουν την ανάπτυξη καλοήθων βλαβών, αν και οι μηχανισμοί είναι ελάχιστα κατανοητοί.^{98,99,102-108}

5. Ακτινοβολία

Ιονίζουσα ακτινοβολία είναι κάθε μορφή ακτινοβολίας με αρκετή ενέργεια για να διασπάσει τα ηλεκτρόνια από τα άτομα (για να ιονίσει τα άτομα). Αυτή η ακτινοβολία μπορεί να σπάσει τους χημικούς δεσμούς στα μόρια, συμπεριλαμβανομένων των μορίων DNA, διαταράσσοντας έτσι την κανονική τους

λειτουργία. Οι ακτίνες Χ και οι ακτίνες γάμμα είναι οι μόνες σημαντικές μορφές ακτινοβολίας με αρκετή ενέργεια για να διεισδύσει και να βλάψει τον ιστό του σώματος κάτω από την επιφάνεια του δέρματος.¹¹⁰

Μεταξύ των πολλών πηγών ιονίζουσας ακτινοβολίας είναι οι παραδοσιακές ακτίνες Χ, οι αξονικές τομογραφίες, η ακτινοσκόπηση και άλλες ιατρικές ακτινολογικές διαδικασίες και διαδικασίες πυρηνικής ιατρικής, όπως σαρώσεις οστών, θυρεοειδούς και πνευμόνων.¹¹⁰

Η βλάβη από την ακτινοβολία στα γονίδια είναι αθροιστική κατά τη διάρκεια της ζωής. Οι επαναλαμβανόμενες εκθέσεις σε χαμηλές δόσεις με την πάροδο του χρόνου μπορεί να έχουν τις ίδιες επιβλαβείς επιπτώσεις με μια μεμονωμένη έκθεση σε υψηλή δόση.^{110,111}

Η έκθεση σε ιονίζουσα ακτινοβολία είναι η καλύτερη και μακροχρόνια αποδεδειγμένη περιβαλλοντική αιτία καρκίνου του μαστού στον άνθρωπο τόσο στις γυναίκες όσο και στους άνδρες. Η σχέση μεταξύ της έκθεσης στην ακτινοβολία και του καρκίνου του μαστού έχει αποδειχθεί σε επιζώντες από ατομική βόμβα. Τα ποσοστά καρκίνου του μαστού ήταν υψηλότερα μεταξύ των γυναικών που ήταν κάτω των 20 ετών, όταν έπεσε η ατομική βόμβα στη Χιροσίμα και στο Ναγκασάκι.¹¹² Επιπλέον, οι Ron et al. ανέφεραν σημαντική συσχέτιση μεταξύ της έκθεσης σε ιονίζουσα ακτινοβολία και της συχνότητας εμφάνισης καρκίνου του μαστού στους άνδρες σε επιζώντες από την ατομική βόμβα της Ιαπωνίας.¹¹³

Η ιονίζουσα ακτινοβολία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού μέσω πολλών διαφορετικών μηχανισμών, συμπεριλαμβανομένης της άμεσης μεταλλαξιογένεσης, της γονιδιωματικής αστάθειας και των αλλαγών στο μικροπεριβάλλον των κυττάρων του μαστού.¹¹⁴⁻¹¹⁸

Η ιονίζουσα ακτινοβολία όχι μόνο επηρεάζει τα κύτταρα που εκτίθενται άμεσα, αλλά μπορεί επίσης να μεταβάλει το DNA, την ανάπτυξη των κυττάρων και τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ κυττάρων και γειτονικών κυττάρων.^{119,120} Μια ανάλυση μικροπυρήνων G2 δειγμάτων αίματος από ασυμπτωματικές γυναίκες που φέρουν το BRCA1 μετάλλαξη έχουν ελλείμματα σε πολλές από αυτές τις κυτταρικές διεργασίες και αυξημένη ευαισθησία στις επιπτώσεις της έκθεσης σε ακτινοβολία, σε σύγκριση με δείγματα από υγιείς γυναίκες χωρίς τη μετάλλαξη.¹²¹

Επίσης, υπάρχει ένας αριθμός παραγόντων που μπορεί να αλληλοεπιδράσουν με την ακτινοβολία για να αυξήσουν την ισχύ των

καρκινογόνων επιδράσεων της. Μερικοί από αυτούς τους παράγοντες περιλαμβάνουν την ηλικία της γυναίκας στην έκθεση, το γενετικό προφίλ και πιθανώς τα επίπεδα οιστρογόνων. Μελέτες σε γυναίκες που εκτέθηκαν σε στρατιωτικές, τυχαίες ή ιατρικές πηγές ακτινοβολίας έχουν δείξει ξεκάθαρα ότι τα παιδιά και οι έφηβοι που εκτίθενται επηρεάζονται πιο σοβαρά στον μετέπειτα κίνδυνο για καρκίνο του μαστού από τις μεγαλύτερες γυναίκες.¹¹⁰ Επιπλέον, πρόσφατα γενετικά δεδομένα δείχνουν ότι γυναίκες με ορισμένες γονιδιακές μεταλλάξεις είναι πιο πιθανό να αναπτύξουν καρκίνο του μαστού και μπορεί να είναι ιδιαίτερα επιρρεπείς στις καρκινογόνες επιδράσεις της έκθεσης σε ιονίζουσα ακτινοβολία.^{122,123,124,127}

Μελέτες που χρησιμοποιούν μοντέλα κυτταρικής καλλιέργειας όγκων μαστού σε ζώα και *in vitro* ανθρώπου έχουν δείξει ότι οι επιδράσεις της ακτινοβολίας στην καρκινογένεση του μαστού μπορεί να είναι αθροιστικές με τις επιδράσεις των οιστρογόνων. Αυτό είναι ιδιαίτερα ανησυχητικό δεδομένης της ευρείας έκθεσης σε χημικές ουσίες που μιμούνται τα οιστρογόνα στο περιβάλλον μας και των πολλαπλών πηγών ιονίζουσας ακτινοβολίας.^{110,125,126,127}

Γενικά, ο μαστός και ιδιαίτερα ο γυναικείος μαστός είναι ευαίσθητος απέναντι στην ιονίζουσα ακτινοβολία. Μελέτες, επίσης, έχουν δείξει ότι γυναίκες οι οποίες είτε ως παιδιά είτε ως νεαρές ενήλικες υπεβλήθησαν σε κάποια θεραπεία που περιελάμβανε ακτινοβολία στην περιοχή του στήθους (π.χ. καλοήθεις παθήσεις του μαστού, κακοήθεια όπως λέμφωμα Hodgkin's) παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Ο κίνδυνος αυτός εξαρτάται από την ηλικία της γυναίκας, τη δόση της ακτινοβολίας, αλλά και το χρονικό διάστημα που έχει παρέλθει από την έκθεση σε αυτή, ενώ φαίνεται πως είναι μεγαλύτερος για τις γυναίκες εκείνες που εκτέθηκαν στην ακτινοβολία κατά την εφηβεία.¹⁰⁹ Μάλιστα, ο κίνδυνος είναι υψηλότερος για τις γυναίκες εκείνες που έλαβαν υψηλής δόσης ακτινοβολία μεταξύ 10 και 30 ετών, όπως στην περίπτωση της νόσου Hodgkin's.⁸⁵

6. Γονίδια που σχετίζονται με τον καρκίνο του μαστού

Πολλά γονίδια έχουν εντοπιστεί σε σχέση με τον καρκίνο του μαστού. Οι μεταλλάξεις και η μη φυσιολογική ενίσχυση τόσο των ογκογονιδίων, όσο και των αντι-ογκογονιδίων, παίζουν βασικό ρόλο στις διαδικασίες έναρξης και εξέλιξης του όγκου.⁸

➤ BRCA1/2

Τα γονίδια 1 και 2 που σχετίζονται με τον καρκίνο του μαστού (*BRCA1* και *BRCA2*) είναι δύο σημαντικά αντι-ογκογονίδια για τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Τα *BRCA1* και *BRCA2* βρίσκονται στο χρωμόσωμα 17q21 και 13q12, αντίστοιχα. Και οι δύο κωδικοποιούν ογκοκατασταλτικές πρωτεΐνες. Η ανεπάρκεια *BRCA1* οδηγεί σε απορρύθμιση του σημείου ελέγχου του κυτταρικού κύκλου, μη φυσιολογικό διπλασιασμό κεντροσωμάτων, γενετική αστάθεια και τελικά απόπτωση. Οι καρκίνοι του μαστού που σχετίζονται με το *BRCA2* είναι πιο πιθανό να είναι υψηλού βαθμού διηθητικά καρκινώματα του πόρου, αλλά με φαινότυπο αυλού. Ο κίνδυνος καρκίνου του μαστού θα μπορούσε να αυξηθεί σημαντικά εάν ένα άτομο κληρονομήσει επιβλαβείς μεταλλάξεις είτε στα γονίδια *BRCA1* είτε στα γονίδια *BRCA2*, *BRCA1/2*.^{8,128,129,130}

Συνολικά, περίπου το 20-25% των κληρονομικών καρκίνων του μαστού και το 5-10% όλων των καρκίνων του μαστού προκαλούνται από μεταλλάξεις *BRCA1/2*. Μια μετα-ανάλυση από τον Chen et al έδειξε ότι η αναλογία κινδύνου καρκίνου του μαστού σε γυναίκες άνω των 70 ετών που έφεραν μεταλλάξεις *BRCA1* ή *BRCA2* ήταν 57% και 49%, αντίστοιχα.^{8,131,132,133}

➤ **HER2**

Ο υποδοχέας 2 του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα, επίσης γνωστός ως c-erbB-2, είναι ένα σημαντικό ογκογονίδιο στον καρκίνο του μαστού και βρίσκεται στο μακρύ βραχίονα του ανθρώπινου χρωμοσώματος 17 (17q12).

Η έκφραση του γονιδίου *HER2* ενεργοποιείται κυρίως μέσω της γονιδιακής ενίσχυσης και αναδιάταξης. Η πρωτεΐνη *HER2* είναι ένας υποδοχέας επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (*EGFR*) της οικογένειας κινάσης τυροσίνης και σχηματίζει ετεροδιμερή με άλλα μέλη της οικογένειας *EGFR* που συνδέονται με συνδέτη όπως τα *Her3* και *Her4*, έτσι ώστε να ενεργοποιούνται μεταγενέστεροι οδοί σηματοδότησης.^{8,134} Η υπερέκφραση του *HER2*, η οποία ανιχνεύεται σε περίπου 20% των πρωτοπαθών καρκίνων του μαστού, αυξάνει τον αριθμό των καρκινικών βλαστοκυττάρων και υποδηλώνει κακή κλινική έκβαση.^{8,135,136}

➤ **Υποδοχέας επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR)**

Ο *EGFR* (επίσης *ErbB1* ή *HER1*) ή ο υποδοχέας του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (*EGF*) είναι μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη που ρυθμίζει διάφορες

βασικές διεργασίες στα κύτταρα, όπως την ανάπτυξη, τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίησή τους, καθώς και την ογκογένεση και τον σχηματισμό μεταστάσεων. Είναι ένας υποδοχέας τυροσινικής κινάσης που ανήκει στην οικογένεια των υποδοχέων ErbB και είναι σημαντικός στο σύστημα σηματοδότησης του σώματος. Ο EGFR είναι ένας υποδοχέας για αρκετούς συνδέτες της οικογένειας EGF.

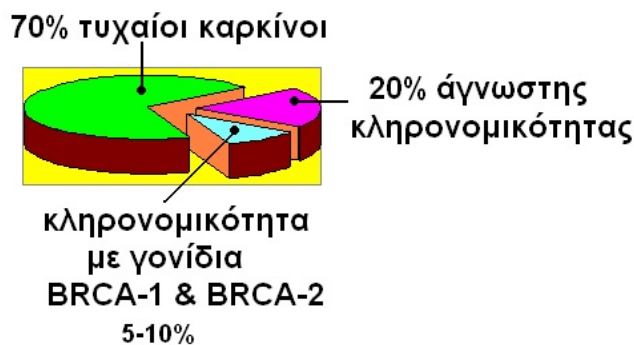
Η ανεπαρκής έκφραση του EGFR και άλλων υποδοχέων τυροσινικής κινάσης μπορεί να οδηγήσει σε διάφορες νευρολογικές ασθένειες όπως η νόσος του Αλτσχάιμερ, η νόσος του Πάρκινσον ή η σχιζοφρένεια. Ωστόσο, η υπερβολική έκφραση ή οι μεταλλάξεις στον υποδοχέα συνδέονται με την ανάπτυξη όγκων και αρκετών μορφών καρκίνου.^{137,138}

Υπερέκφραση του EGFR εντοπίζεται σε περισσότερο από το 30% των περιπτώσεων του φλεγμονώδους καρκίνου του μαστού, ενός πολύ επιθετικού υποτύπου καρκίνου του μαστού. Οι ασθενείς με EGFR- θετικό IBC έχουν χειρότερη πρόγνωση από εκείνους με EGFR-αρνητικούς όγκους.^{139,140} Περισσότερες από τις μισές περιπτώσεις τριπλά αρνητικού καρκίνου του μαστού, που χαρακτηρίζονται από απουσία υποδοχέα οιστρογόνου (ER), έκφρασης υποδοχέα προγεστερόνης (PR) και ενίσχυση HER2, έχουν επίσης υπερέκφραση EGFR.¹⁴¹ Επομένως, η στόχευση της οδού EGFR μπορεί να είναι μια πολλά υποσχόμενη θεραπεία για αυτούς τους κακοήθεις όγκους.⁸

➤ **c-Myc**

Αυτό το γονίδιο βρίσκεται στο μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος 8 (8q24) και κωδικοποιεί την πρωτεΐνη Myc. Μερικά από τα ρυθμιζόμενα από το Myc γονίδια όπως τα MTA1, Htert και PEG10 παίζουν ζωτικούς ρόλους στην έναρξη και την εξέλιξη του καρκίνου του μαστού. Η υπερέκφραση του c-Myc παρατηρείται κυρίως στο υψηλού βαθμού, διεισδυτικό στάδιο των καρκινωμάτων του μαστού, ενώ δεν ανιχνεύεται ενίσχυση του c-Myc στους καλοήθεις ιστούς.^{8,142-145}

Γενικά, το 70% των καρκίνων μαστού είναι τυχαίοι, χωρίς ιστορικό. Από τα υπόλοιπα 30%, λιγότερα από το 1/3 οφείλονται στα γνωστά γονίδια BRCA-1 ή BRCA-2. Η κληρονομικότητα των υπολοίπων υπάρχει αλλά παραμένει αδιευκρίνιστη. Γράφημα 7.



Γράφημα 7. Ποσοστά κληρονομικότητας καρκίνου μαστού

ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΙΜΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

1. Οιστρογόνα

Η χρόνια χρήση αντισυλληπτικών δισκίων ή η ορμονική υποκατάσταση σε μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες για περισσότερο από πέντε έτη λειτουργούν επιβαρυντικά στην εμφάνιση καρκίνου του μαστού.^{27,146}

Τόσο τα ενδογενή όσο και τα εξωγενή οιστρογόνα σχετίζονται με τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Το ενδογενές οιστρογόνο παράγεται συνήθως από την ωοθήκη σε προεμμηνόπαυσιακές γυναίκες και οι κύριες πηγές εξωγενών οιστρογόνων είναι τα από του στόματος αντισυλληπτικά και η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (ΘΟΥ). Παρότι τα από του στόματος αντισυλληπτικά χρησιμοποιούνται ευρέως από τη δεκαετία του 1960 και τα σκευάσματα έχουν αναβαθμιστεί για τη μείωση των παρενεργειών, ωστόσο, αποτελούν έναν σοβαρό παράγοντα κινδύνου για καρκίνο μαστού. Ορισμένες μελέτες έχουν δείξει ότι η χρήση ΘΟΥ μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Η μελέτη Million Women στο Ηνωμένο Βασίλειο ανέφερε σχετικό κίνδυνο (ΣΚ) 1,66 μεταξύ των σημερινών χρηστών ΘΟΥ και εκείνων που δεν τη χρησιμοποίησαν ποτέ.¹⁴⁸ Μια μελέτη κοόρτης με συμμετοχή 22.929 γυναικών στην Ασία έδειξε HR 1,48 και 1,95 μετά από χρήση ΘΟΥ για 4 και 8 χρόνια, αντίστοιχα.¹⁴⁹ Ωστόσο, ο κίνδυνος καρκίνου του μαστού έχει αποδειχθεί ότι μειώνεται σημαντικά μετά από δύο χρόνια διακοπής της ΘΟΥ.¹⁵⁰ Το ποσοστό υποτροπής είναι επίσης υψηλό μεταξύ των επιζώντων από καρκίνο του μαστού που λαμβάνουν ΘΟΥ και ο HR για νέο όγκο του μαστού είναι 3,6.¹⁵¹ Στην Αμερική μελέτη αναφέρει ότι λόγω της μείωσης στη χρήση της ορμονοθεραπείας το ποσοστό επίπτωσης του καρκίνου του μαστού έχει μειωθεί κατά περίπου 7%.⁸

Άλλες μελέτες αναφέρουν ότι ο μέσος κίνδυνος διηθητικού καρκίνου του μαστού με χρήση οιστρογόνων ήταν 0,79 σε τέσσερις τυχαίοποιημένες δοκιμές στις οποίες συμμετείχαν 12 643 γυναίκες. Ο μέσος κίνδυνος καρκίνου του μαστού με τη χρήση οιστρογόνων-προγεστίνης ήταν 1,24 σε τέσσερις τυχαίοποιημένες δοκιμές στις οποίες συμμετείχαν 19.756 γυναίκες. Οι μέσοι κίνδυνοι που αναφέρθηκαν σε πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες ήταν υψηλότεροι: 1,18 με την τρέχουσα χρήση μόνο οιστρογόνου και 1,70 με την τρέχουσα χρήση οιστρογόνου-προγεστίνης. Για προηγούμενη χρήση, ο αυξημένος κίνδυνος καρκίνου του μαστού μειώθηκε αμέσως μετά τη διακοπή των ορμονών και ομαλοποιήθηκε εντός 5 ετών.¹⁵²

Επίσης και άλλες επιδημιολογικές μελέτες παρατήρησης έχουν αναφέρει σταθερά αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού που σχετίζεται με τη χρήση ορμονοθεραπείας μετά την εμμηνόπαυση και υποδεικνύουν ότι οι κίνδυνοι καρκίνου του μαστού διαφέρουν μεταξύ των οιστρογόνων +προγεστερόνης και οιστρογόνων μόνο.¹⁵³

Εκτός όμως από τη θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, οι ωοθήκες σταματούν να παράγουν τις γυναικείες ορμόνες μόλις μπει η εμμηνόπαυση, αλλά στις παχύσαρκες γυναίκες ο λιπώδης ιστός μπορεί να παρέχει τα οιστρογόνα καθώς είναι σε θέση να τα παράγει. Αυτή η αύξηση στην παραγωγή ορμονών φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού σε παχύσαρκες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.¹⁵⁴

2. Έλλειψη σωματικής άσκησης

Ο καρκίνος του μαστού, όπως προαναφέρθηκε, σχετίζεται με πολλούς παράγοντες κινδύνου, τροποποιήσιμους και μη τροποποιήσιμους, ένας από τους τροποποιήσιμους είναι και η σωματική δραστηριότητα. Περίπου το 25% των περιπτώσεων καρκίνου παγκοσμίως οφείλονται στο υπερβολικό βάρος και στον καθιστικό τρόπο ζωής.^{155,156}

Η σωματική δραστηριότητα μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού, να μειώσει το ποσοστό υποτροπής και να αυξήσει το ποσοστό επιβίωσης των ασθενών με καρκίνο του μαστού.¹⁵⁷

Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι η σωματική δραστηριότητα (ΣΔ) μειώνει τον κίνδυνο, την υποτροπή και τη θνησιμότητα από καρκίνο του μαστού. Τα αναδυόμενα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η ΣΔ προκαλεί αλλαγές στους

φλεγμονώδεις και ανοσολογικούς μεσολαβητές που μπορεί να συμβάλουν ευεργετικά σε ότι αφορά την πρόληψη και την έκβαση του καρκίνου του μαστού.¹⁵⁵

Η Τρίτη Έκθεση Εμπειρογνομώνων που δημοσιεύτηκε από το Παγκόσμιο Ταμείο Έρευνας για τον Καρκίνο/Αμερικανικό Ινστιτούτο Έρευνας για τον Καρκίνο (WCRF/AICR) κατέληξε στο συμπέρασμα ότι υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι η έντονη σωματική δραστηριότητα προστατεύει από τον προεμμηνοπαυσιακό καρκίνο του μαστού, η μέτρια ή έντονη σωματική δραστηριότητα προστατεύει από τον μετεμμηνοπαυσιακό καρκίνο του μαστού και το μεγαλύτερο σωματικό λίπος και η αύξηση βάρους στην ενήλικη ζωή προκαλεί μετεμμηνοπαυσιακό καρκίνο του μαστού.¹⁵⁸

Στη συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Chan, D.S.M., et al¹⁵⁸ καταδεικνύονται οι πολύπλοκες συσχετίσεις μεταξύ παραγόντων που σχετίζονται με το ενεργειακό ισοζύγιο, της ενηλικίωσης και του κινδύνου καρκίνου του μαστού σε γυναίκες πριν και μετά την εμμηνόπαυση.

Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι οι σωματικά δραστήριες γυναίκες έχουν χαμηλότερο κίνδυνο καρκίνου του μαστού από τις αδρανείς γυναίκες. Σε μια μετα-ανάλυση του 2016 που περιλάμβανε 38 μελέτες κοόρτης, οι πιο σωματικά δραστήριες γυναίκες είχαν 12-21% χαμηλότερο κίνδυνο καρκίνου του μαστού από εκείνες που ήταν λιγότερο σωματικά δραστήριες.¹⁵⁹ Η σωματική δραστηριότητα έχει συσχετιστεί με παρόμοιες μειώσεις στον κίνδυνο καρκίνου του μαστού τόσο στις προεμμηνοπαυσιακές όσο και στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.¹⁶⁰ Οι γυναίκες που αυξάνουν τη σωματική τους δραστηριότητα μετά την εμμηνόπαυση μπορεί επίσης να έχουν χαμηλότερο κίνδυνο καρκίνου του μαστού από τις γυναίκες που δεν το κάνουν.^{161,162}

Η υψηλότερη σωματική δραστηριότητα, ιδιαίτερα η ψυχαγωγική σωματική δραστηριότητα, συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού πριν και μετά την εμμηνόπαυση, αν και υπήρχαν λιγότερα δεδομένα για τις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Η μείωση του κινδύνου παρατηρήθηκε σε υψηλά επίπεδα παρόμοια με την παρατεταμένη μέτρια σωματική δραστηριότητα των 45 έως 60 λεπτών ημερησίως, που προτείνεται για τη διατήρηση του βάρους. Η σωματική δραστηριότητα μπορεί να λειτουργεί μέσω βιολογικών οδών ή μηχανισμών που σχετίζονται με την παχυσαρκία που περιλαμβάνουν ανοσία και άμυνα, γεγονός που θα μπορούσε να εξηγήσει τις παρατηρούμενες αντίστροφες

συσχετίσεις τόσο για τον μετεμμηνοπαυσιακό ER+ όσο και για τον ER- καρκίνο του μαστού.¹⁶³

Μια ανασκόπηση εντόπισε περισσότερες από 73 επιδημιολογικές μελέτες, που διερεύνησαν τις συσχετίσεις ή τις σχέσεις δόσης-απόκρισης της ΣΔ και τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού παγκοσμίως.^{164,165} Αν και τα αποτελέσματα αυτών των μελετών διέφεραν, το 51% όλων των μελετών κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η αύξηση της ΣΔ μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Οι μελέτες περιπτώσεων ελέγχου, με μέση μείωση κινδύνου 30%, γενικά απέδωσαν ισχυρότερα αποτελέσματα από τις μελέτες κοόρτης για τις οποίες η μέση μείωση κινδύνου ήταν 20%.¹⁶⁵ Ομοίως, μια μετα-ανάλυση 31 προοπτικών μελετών κοόρτης έδωσε συνολική μείωση του κινδύνου κατά 23% στον καρκίνο του μαστού που σχετίζεται με τη ΣΔ.¹⁶⁶

Οι πιθανοί βιολογικοί μηχανισμοί που συμβάλλουν στη μείωση του κινδύνου για τον καρκίνο μαστού, έχουν διερευνηθεί και επαληθευτεί και έχει υποστηριχθεί ότι η ΣΔ μειώνει την έκθεση σε οιστρογόνα κατά τη διάρκεια της ζωής καθυστερώντας την εμμηναρχή, μειώνοντας τον αριθμό των κύκλων ωορρηξίας και την παραγωγή οιστρογόνων στις ωοθήκες.¹⁶⁷ Επίσης, τα υψηλά επίπεδα και άλλων ορμονών του φύλου, όπως της τεστοστερόνης και της ανδροστενεδιόνης έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού, ειδικά μεταξύ των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών όπου η ΣΔ μπορεί να συμβάλλει στη μείωσή τους, ειδικά στα επίπεδα της τεστοστερόνης.¹⁶⁸ Επί πλέον και άλλες μελέτες αναφέρουν ότι η ΣΔ συμβάλλει στη μείωση της παχυσαρκίας, συμπεριλαμβανομένων παραγόντων που σχετίζονται με την ινσουλίνη, αδιποκινών και φλεγμονωδών κυτοκινών, που σχετίζονται με τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού, ειδικά στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.^{164, 169,170,171}

Πολλές μελέτες έχουν διερευνήσει τη σχέση δόσης-απόκρισης μεταξύ ΣΔ και κινδύνου για ΚΜ. Ενώ ορισμένες μελέτες απέδωσαν γραμμική συσχέτιση, αρκετές μελέτες υποδηλώνουν μια ανώτατη επίδραση της σωματικής άσκησης στη διάρκεια της ζωής στη μείωση του κινδύνου καρκίνου του μαστού, στην οποία οι συμμετέχοντες στη μελέτη με το υψηλότερο επίπεδο ΣΔ δεν ήταν η ομάδα με το χαμηλότερο κίνδυνο καρκίνου του μαστού.¹⁷² Οι τύποι της ΣΔ (π.χ. αερόβια δραστηριότητα και άρση βαρών) μπορεί να διαφέρουν σε σχέση με διαφορετικούς τομείς της ΣΔ (π.χ. ψυχαγωγική, επαγγελματική ή οικιακή ΣΔ), επομένως η ΣΔ σε διαφορετικούς τομείς μπορεί να έχει διακριτικές επιδράσεις στον κίνδυνο καρκίνου

του μαστού. Μια μετα-ανάλυση προοπτικών μελετών κοόρτης έδωσε 10 έως 16% μείωση στους κινδύνους καρκίνου του μαστού σε διαφορετικούς τομείς της σωματικής άσκησης, συμπεριλαμβανομένων των ψυχαγωγικών, επαγγελματικών και οικιακών ΣΔ.¹⁶⁶

Μια ανασκόπηση κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η μέτριας και έντονης έντασης ΣΔ σχετίζεται με μειώσεις του κινδύνου καρκίνου του μαστού της τάξης του 15 και 18%, αντίστοιχα. Ομοίως, η μετα-ανάλυση προοπτικών μελετών κοόρτης ανέφερε μείωση κινδύνου 5 και 15 % που σχετίζεται με μέτρια και έντονη ΣΔ, αντίστοιχα. Παρόλο που τα στοιχεία φαίνεται να υποδεικνύουν ισχυρότερες επιδράσεις της ΣΔ έντονης έντασης στη μείωση του κινδύνου καρκίνου του μαστού, οι τρέχουσες συστάσεις για ψυχαγωγικές σωματικές δραστηριότητες τείνουν να κάνουν την υπόθεση ότι η μέτριας και έντονης έντασης ΣΔ σχετίζονται από την άποψη της ενεργειακής δαπάνης, με διπλάσια ποσότητα μέτριας έντασης ισοδύναμη με έντονης έντασης ΣΔ.¹⁷²

Είναι πιθανό ότι αυτοί οι μειωμένοι κίνδυνοι προέρχονται από πολλαπλά αλληλένδετα βιολογικά μονοπάτια που περιλαμβάνουν τις ορμόνες του φύλου, την αντίσταση στην ινσουλίνη και τα επίπεδα ινσουλίνης, τη φλεγμονή, το και τις αδιποκίνες.^{157,173,174}

Από μελέτες έχει βρεθεί ότι υπάρχουν διαφορετικοί βιολογικοί μηχανισμοί με τους οποίους η σωματική δραστηριότητα μπορεί να επηρεάσει τον κίνδυνο, την υποτροπή αλλά και την επιβίωση μετά από καρκίνο του μαστού.¹⁵⁷

Αν και πολλές μελέτες δείχνουν συσχέτιση μεταξύ της σωματικής δραστηριότητας και του κινδύνου καρκίνου του μαστού, τα ακριβή ποσοτικά χαρακτηριστικά, όπως ο τύπος, η δόση και ο χρόνος της δραστηριότητας μπορεί να έχουν διαφορετική επίδραση στον κίνδυνο εμφάνισης και έκβασης του καρκίνου του μαστού. Η σωματική δραστηριότητα μπορεί να κατηγοριοποιηθεί σε επαγγελματική, οικιακή, ψυχαγωγική δραστηριότητα και δραστηριότητα μεταφοράς (από και προς τη δουλειά). Παρόλο που όλοι οι διαφορετικοί τύποι δραστηριότητας συσχετίστηκαν με σημαντική μείωση του κινδύνου καρκίνου του μαστού, η ψυχαγωγική δραστηριότητα προκαλεί τη μεγαλύτερη μείωση του κινδύνου.^{166,175,176,177} Μια πιθανή εξήγηση για αυτή τη διαφορά είναι ότι η ψυχαγωγική σωματική δραστηριότητα τείνει να είναι υψηλότερης έντασης, η οποία δεν αναφέρθηκε από συμμετέχοντες σε οικιακή ή επαγγελματική δραστηριότητα.¹⁷⁶

Λαμβάνοντας υπόψη την ένταση της σωματικής δραστηριότητας, μειώσεις κινδύνου παρατηρήθηκαν με μέτριας έντασης δραστηριότητα. Ωστόσο, ακόμη μεγαλύτερες μειώσεις κινδύνου βρέθηκαν για δραστηριότητα έντονης έντασης με μέση μείωση κινδύνου 26%.^{166,175,178,179} Προηγούμενη έρευνα έδειξε ότι οι έντονες δραστηριότητες ανακαλούνται πιο αξιόπιστα από τις μέτριες ή ελαφριές δραστηριότητες, ιδιαίτερα όταν βρίσκονται σε βάθος χρόνου. Η τρίτη διάσταση της σωματικής δραστηριότητας που λαμβάνεται υπόψη ήταν ο χρόνος ζωής κατά τον οποίο εκτελούνταν η δραστηριότητα. Παρατηρήθηκαν μειώσεις κινδύνου για δραστηριότητα που εκτελείται σε κάθε ηλικιακή περίοδο. Ωστόσο, οι μετρήσεις της δραστηριότητας κατά τη διάρκεια της ζωής συσχετίστηκαν πιο σταθερά με μειωμένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού από ό,τι οι μετρήσεις πιο πρόσφατης δραστηριότητας κατά τη στιγμή της διάγνωσης.^{166,175} Υπήρχε επίσης η τάση ότι η σωματική δραστηριότητα μετά την ηλικία των 50 ετών έχει ισχυρότερη επίδραση στη μείωση του κινδύνου καρκίνου του μαστού από τη δραστηριότητα που εκτελείται κατά την εφηβεία και την πρώιμη ενήλικη ζωή.¹⁷⁵

Προφανώς, η σωματική δραστηριότητα παρεμβαίνει στις διεργασίες των ορμονών του φύλου, τόσο προ εμμηνοπαυσιακά όσο και μετά εμμηνοπαυσιακά.

Οι Emaus et al¹⁸⁰ μελέτησαν 204 υγιείς προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και παρατήρησαν ότι οι γυναίκες με υψηλή σωματική δραστηριότητα στον ελεύθερο χρόνο είχαν χαμηλότερα επίπεδα οιστραδιόλης. Αυτή η παρατήρηση ήταν παρόμοια όταν εξαιρέθηκε το συστατικό της παχυσαρκίας, υποδεικνύοντας ότι η προστατευτική επίδραση της σωματικής δραστηριότητας δεν μεσολαβείται εξ ολοκλήρου από αλλαγές στο λίπος. Μια άλλη μελέτη των Verkasalo et al¹⁸¹ σε 636 προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έδειξε ότι η αυξανόμενη φυσική δραστηριότητα μειώνει την οιστραδιόλη και τον δείκτη μάζας σώματος και αυξάνει τη σφαιρίνη που δεσμεύει τις ορμόνες φύλου (SHBG). Ωστόσο, από τις 26 μελέτες που εξέτασαν τη σχέση μεταξύ του κινδύνου καρκίνου του μαστού και της σωματικής δραστηριότητας σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, μόνο 7 έδειξαν στατιστικά σημαντικές μειώσεις κινδύνου. Έτσι, υπάρχουν ενδείξεις ότι η σωματική δραστηριότητα μειώνει την οιστραδιόλη και αυξάνει την SHBG, αλλά απαιτείται περισσότερη επιβεβαιωτική έρευνα για τη συσχέτιση με τη μείωση του κινδύνου καρκίνου του μαστού.¹⁸²

Για τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, υπάρχουν ενδείξεις ότι η σωματική δραστηριότητα μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού μειώνοντας

τις ορμόνες του φύλου. Από 27 μελέτες που διεξήχθησαν σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, 16 κατέδειξαν στατιστικά σημαντικό μειωμένο κίνδυνο με αυξημένη δραστηριότητα.¹⁸² Η σωματική δραστηριότητα σχετίζεται με σημαντική μείωση των οιστρογόνων και αύξηση της SHBG σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες,^{184,185} και υπάρχουν ενδείξεις ότι αυτές οι αλλαγές δίνουν σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο καρκίνου του μαστού σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.^{183,186,187}

Είναι γνωστό ότι στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, τα οιστρογόνα παράγονται κυρίως σε περιφερικούς ιστούς, όπως είναι ο λιπώδης ιστός. Γίνεται λοιπόν αντιληπτό ότι εάν οι γυναίκες χάνουν σωματικό λίπος με την άσκηση, παράγονται λιγότερα οιστρογόνα. Επομένως, δεν είναι μόνο η σωματική δραστηριότητα που προκαλεί την αλλαγή στα επίπεδα των ορμονών στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, αλλά και η απώλεια λιπώδους ιστού που προκαλείται από τη σωματική δραστηριότητα που παίζει μεγάλο ρόλο σε αυτή την αλλαγή.^{157,188}

Η σωματική άσκηση επίσης έχει επίδραση και στις μεταβολικές ορμόνες, όπως είναι η ινσουλίνη. Τουλάχιστον 3 μηχανισμοί μπορεί να συσχετίσουν την ινσουλίνη με τον καρκίνο του μαστού, όπως είναι η ενεργοποίηση της ίδιας της οδού ινσουλίνης, η ενεργοποίηση της οδού του αυξητικού παράγοντα προσομοιάζοντας με ινσουλίνη (IGF) και η τροποποιημένη ρύθμιση των ενδογενών ορμονών του φύλου. Η ινσουλίνη εμπλέκεται στον μηχανισμό της γλυκόζης και μπορεί να προάγει την κυτταρική ανάπτυξη. Επιπλέον, παρουσιάζει πολλαπλασιαστικά, αντιαποπτωτικά και μιτογόνα αποτελέσματα ινσουλίνης και ως εκ τούτου ενισχύει την ανάπτυξη του όγκου.^{157,189}

Η ινσουλίνη παίζει επίσης ρόλο στον άξονα IGF, επειδή η υπερινσουλιναιμία προάγει τη σύνθεση και τη δραστηριότητα του IGF-1, που προάγει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, τη διαφοροποίηση και τον μετασχηματισμό και αποτρέπει την απόπτωση.^{157,189,190}

Η ινσουλίνη και ο IGF-1 μπορεί επίσης να αυξήσουν τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού μέσω αλλαγών στα κυκλοφορούντα επίπεδα οιστρογόνων.^{157,189,190} Η ινσουλίνη έχει την ικανότητα να διεγείρει τη δραστηριότητα της αρωματάσης, που ονομάζεται επίσης συνθάση οιστρογόνου, και ως εκ τούτου να αυξάνει τα επίπεδα των οιστρογόνων.^{189,190} Επιπλέον, η ινσουλίνη και ο IGF-1 αναστέλλουν την ηπατική έκκριση της SHBG, οδηγώντας επίσης σε περίσσεια ελεύθερων βιοδιαθέσιμων οιστρογόνων.^{189,190} Η ινσουλίνη και τα οιστρογόνα μπορούν επίσης

να δράσουν μαζί για να προωθήσουν την εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου στα καρκινικά κύτταρα του μαστού.

Όλες αυτές οι αλλαγές, όπως η υπερινσουλιναίμια, τα υψηλά επίπεδα IGF-1 και τα χαμηλά επίπεδα IGFBP, συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού, υποτροπής και θανάτου.^{157,189,190,191}

Παρεμβάσεις που στοχεύουν στη μείωση των επιπέδων ινσουλίνης και επομένως στην κυκλοφορία των επιπέδων οιστρογόνων μέσω αυξημένης φυσικής δραστηριότητας μπορεί να μειώσουν αυτόν τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού, υποτροπής και θανάτου.¹⁸⁹

Έρευνες έχουν δείξει ότι η σωματική δραστηριότητα έχει πολλές θετικές επιπτώσεις στις μεταβολικές ορμόνες. Η άσκηση μπορεί να μειώσει τα επίπεδα ινσουλίνης και την αντίσταση στην ινσουλίνη, μειώνοντας έτσι τη γλυκόζη νηστείας, το ολικό IGF-1, και HbA1c και αυξάνοντας τα IGFBP-1 και IGFBP-3. Αυτό βελτιώνει επίσης την ευαισθησία στη γλυκόζη και στην ινσουλίνη.^{157,191}

Η σωματική άσκηση επίσης, επιδρά ευνοϊκά και στη χρόνια φλεγμονή, η οποία συμβάλλει καθοριστικά στην ανάπτυξη και εξέλιξη του καρκίνου του μαστού.^{157,193,194,195} Πρόσφατα στοιχεία υποδηλώνουν ότι η φλεγμονή μπορεί να προκαλέσει ανοδική ρύθμιση του ενζύμου αρωματάση. Αυτό το ένζυμο, που βρίσκεται σε πολλούς ιστούς, συμπεριλαμβανομένου του λιπώδους ιστού και του μαστού, είναι υπεύθυνο για το βασικό βήμα στη βιοσύνθεση των οιστρογόνων. Ως εκ τούτου, η ανοδική ρύθμιση της αρωματάσης θα μπορούσε να προκαλέσει υψηλότερη παραγωγή οιστρογόνων στον ιστό του μαστού και στην κυκλοφορία.¹⁹⁴ Κλινικά και πειραματικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι η χρόνια φλεγμονή προάγει την ανάπτυξη όγκου του μαστού μέσω διαφόρων μηχανισμών.

Οι αντιφλεγμονώδεις επιδράσεις της τακτικής άσκησης μπορεί να μεσολαβούν μέσω της μείωσης της μάζας του σπλαχνικού λίπους, καθώς και της επαγωγής ενός αντιφλεγμονώδους περιβάλλοντος. Διάφοροι μηχανισμοί μπορεί να συμβάλλουν στη δημιουργία αυτού του αντιφλεγμονώδους περιβάλλοντος, συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης παραγωγής και απελευθέρωσης της IL-6 και άλλων μυοκινών από τους σκελετικούς μύες που λειτουργούν, προκαλώντας αυξημένη απελευθέρωση κορτιζόλης και αδρεναλίνης από τα επινεφρίδια. Η κορτιζόλη είναι γνωστό ότι έχει αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα και οι κατεχολαμίνες ρυθμίζουν προς τα κάτω την επαγόμενη από τους λιποπολυσακχαρίτες παραγωγή κυτοκινών από κύτταρα του ανοσοποιητικού.

Μετά την άσκηση, η έκφραση των υποδοχέων τύπου Toll 1, 2 και 4 μειώνεται, παρέχοντας μειωμένη παραγωγή φλεγμονώδους κυτοκίνης για τουλάχιστον αρκετές ώρες.¹⁵⁷ Επιπλέον, η τακτική άσκηση φαίνεται να μειώνει την αναλογία των φλεγμονωδών μονοκυττάρων στην κυκλοφορία σε κατάσταση ηρεμίας και η προπόνηση υψηλής έντασης μπορεί να αυξήσει τον αριθμό των κυκλοφορούντων κυττάρων Treg. Αυτό σχετίζεται με μειωμένη προφλεγμονώδη και αυξημένη αντιφλεγμονώδη έκφραση κυτοκίνης. Επίσης, η άσκηση μπορεί να περιορίσει την κίνηση των μονοπύρηνων κυττάρων του περιφερικού αίματος, όπως τα μακροφάγα, στον φλεγμονώδη λιπώδη ιστό. Η ανάλυση του ανθρώπινου περιφερικού αίματος μετά την άσκηση αποκάλυψε μείωση του κυκλοφορούντος αριθμού προφλεγμονωδών βιοδεικτών, συμπεριλαμβανομένης της CRP, IL-2, IL-6 και TNF-α, και μια αύξηση στους κυκλοφορούντες αριθμούς των κυττάρων Treg και των αντιφλεγμονωδών κυτοκινών IL-10 και ανταγωνιστή υποδοχέα IL-1 (IL-1RA). Μετά την άσκηση, διεγείρεται η απελευθέρωση κορτιζόλης και αδρεναλίνης από τα επινεφρίδια.^{157,193,194}

Μία άλλη ευνοϊκή συμβολή της άσκησης είναι στο οξειδωτικό στρες. Υπάρχουν συσσωρευμένες ενδείξεις ότι το οξειδωτικό στρες παίζει σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη διαφόρων καρκίνων στον άνθρωπο, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του μαστού.¹⁹⁶ Το οξειδωτικό στρες είναι μια διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ της παραγωγής δραστικών ειδών οξυγόνου (ROS, επίσης γνωστές ως ελεύθερες ρίζες) και των αντιοξειδωτικών αμυνών, ευνοώντας την υπερπαραγωγή ROS τα οποία ως γνωστόν προκαλούν χρωμοσωμικές εκτροπές, βλάβες στο DNA και μεταλλάξεις που αδρανοποιούν τα ογκοκατασταλτικά γονίδια ή αυξάνουν την έκφραση των πρωτο-ογκογονιδίων. Αυτά τα ROS προκαλούν ταυτόχρονα βλάβες σε γειτονικούς ιστούς και πυροδοτούν ή συμβάλλουν σε ανεπιθύμητες παθολογικές διεργασίες, συμπεριλαμβανομένης της καρκινογένεσης μέσω αυξημένου ποσοστού μετάλλαξης και την εξέλιξη του όγκου.^{196,197} Τα καρκινωματικά κύτταρα βρίσκονται συχνά υπό επίμονο οξειδωτικό στρες. Ως εκ τούτου, το οξειδωτικό στρες μπορεί να προκαλέσει αγγειογένεση στο καρκίνωμα του μαστού. Το οξειδωτικό στρες μπορεί επίσης να αυξήσει την παροχή αίματος στο καρκίνωμα του μαστού προκαλώντας αγγειοδιαστολή και αυξάνοντας τη μετανάστευση των κυττάρων του όγκου, αυξάνοντας τον κίνδυνο εισβολής και μετάστασης.¹⁵⁷

Είναι ενδιαφέρον ότι η οξεία άσκηση έχει αποδειχθεί ότι προάγει το οξειδωτικό στρες και δημιουργεί ένα προοξειδωτικό περιβάλλον. Ωστόσο, η προπόνηση άσκησης διεγείρει την αντιοξειδωτική άμυνα.^{157,198} Όταν η άσκηση επαναλαμβάνεται, το σώμα προσαρμόζεται στο στρες με τέτοιο τρόπο ώστε να μπορεί να αντιδράσει γρήγορα, προκαλώντας την εξάλειψη ή τη μείωση της κατάστασης του οξειδωτικού στρες προτού προκαλέσει βλάβη στις κυτταρικές δομές. Επομένως, οι προσαρμογές σε μια τακτική συνήθεια άσκησης φαίνεται να έχουν την αντιοξειδωτική προστατευτική δράση.¹⁵⁷

Η σωματική δραστηριότητα αυξάνει επίσης τον αριθμό των μιτοχονδρίων στους μύες και έτσι μπορεί να επιτρέψει στο σώμα να γίνει πιο ανθεκτικό στο οξειδωτικό στρες.¹⁹⁸ Κατά συνέπεια, η επαναλαμβανόμενη άσκηση δίνει στο σώμα μεγαλύτερη ικανότητα να αντισταθεί σε μια οξειδωτική πρόκληση και να μειώσει το οξειδωτικό στρες. Αυτές οι μειώσεις τόσο στα καρκινικά κύτταρα όσο και στο περιβάλλον του όγκου μπορεί να είναι ευεργετικές για την πρόληψη της εξέλιξης και της μετάστασης του όγκου.¹⁵⁷

Συμπερασματικά, υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι η σωματική δραστηριότητα μειώνει τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού, αλλά και τον κίνδυνο υποτροπής και θανάτου που σχετίζεται με τον καρκίνο του μαστού. Αυτές οι μειώσεις κινδύνου επιτυγχάνονται μέσω διαφορετικών βιολογικών μηχανισμών. Αυτοί οι μηχανισμοί αναδεικνύονται, που περιλαμβάνουν το φύλο και τις μεταβολικές ορμόνες, τις λιπιδόφιλες, τους παράγοντες του ανοσοποιητικού συστήματος και το οξειδωτικό στρες.^{157,199}

3. Παχυσαρκία

Το υπερβολικό σωματικό βάρος, που εκφράζεται ως αυξημένος δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ), σχετίζεται με τον κίνδυνο ορισμένων κοινών καρκίνων ενηλίκων.²⁰⁰

Η παχυσαρκία είναι ένας αναγνωρισμένος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη του καρκίνου του μαστού και την υποτροπή ακόμη και όταν οι ασθενείς αντιμετωπίζονται κατάλληλα.²⁰¹

Επίσης, είναι ένας καθιερωμένος παράγοντας κινδύνου για τον μετεμμηνοπαυσιακό καρκίνο του μαστού και έχει συνδεθεί με χειρότερη πρόγνωση και περισσότερο για καρκίνους του μαστού θετικούς σε ορμονικούς υποδοχείς. Οι υποκείμενοι μηχανισμοί της συσχέτισης παχυσαρκίας-καρκίνου του μαστού δεν

είναι πλήρως κατανοητοί, αλλά αυξανόμενα στοιχεία δείχνουν ότι το μικροπεριβάλλον του λιπώδους ιστού του μαστού παίζει σημαντικό ρόλο. Η επαγόμενη από την παχυσαρκία δυσλειτουργία του λιπώδους ιστού μπορεί να οδηγήσει σε χρόνια κατάσταση χαμηλής φλεγμονής.²⁰²

Σε σύγκριση με τις μη παχύσαρκες γυναίκες με καρκίνο του μαστού, οι παχύσαρκες γυναίκες με καρκίνο του μαστού έχουν χειρότερη επιβίωση χωρίς νόσο και συνολική επιβίωση παρά τις κατάλληλες τοπικές και συστηματικές θεραπείες. Γενικά, αντιμετωπίζουν περισσότερες επιπλοκές που σχετίζονται με τη χειρουργική επέμβαση, την ακτινοβολία και τη χημειοθεραπεία, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο τοπικής υποτροπής σε σύγκριση με γυναίκες με φυσιολογικό βάρος. Επίσης, η συστηματική χημειοθεραπεία είναι λιγότερο αποτελεσματική, ακόμη και όταν χορηγείται η κατάλληλη δόση με βάση το πραγματικό βάρος.

Η καλύτερη κατανόηση της σχέσης μεταξύ παχυσαρκίας και καρκίνου του μαστού είναι δύσκολη, επειδή υπάρχουν μοναδικές προκλήσεις διάγνωσης και θεραπείας σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. Η παχυσαρκία αναφέρθηκε για πρώτη φορά ότι έχει αντίκτυπο στη διάγνωση και την έκβαση του καρκίνου του μαστού το 1976 όταν οι Abe et al. ανέφεραν ότι οι παχύσαρκοι ασθενείς με καρκίνο του μαστού, που ορίζονται ως >20% σωματικού βάρους σε σχέση με το τυπικό βάρος τους (ύψος σε cm -100) \times 0,9, είχαν μεγαλύτερους πρωτοπαθείς όγκους, υψηλότερα ποσοστά λεμφικής εισβολής και χειρότερη συνολική επιβίωση σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογικό βάρος.²⁰¹

Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση σημείωσε ότι οι παχύσαρκες γυναίκες με καρκίνο του μαστού εμφανίζουν έως και 11% μείωση στη συνολική επιβίωση, ανεξάρτητα από την εμμηνοπαυσιακή κατάσταση.²⁰³ Περιπλέκοντας περαιτέρω τα αποτελέσματα επιβίωσης, η παχυσαρκία είναι ένας καθιερωμένος παράγοντας κινδύνου για μεταβολικό σύνδρομο, διαβήτη τύπου 2 και καρδιαγγειακά συμβάντα,²⁰⁴ με τα τελευταία να συνεχίζουν να αποτελούν την κύρια αιτία θνησιμότητας σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού πρώιμου σταδίου.²⁰⁵ Οι λόγοι για τις δυσμενείς επιπτώσεις της παχυσαρκίας στον καρκίνο του μαστού είναι πολυάριθμοι και περίπλοκοι.²⁰¹

Το λίπος είναι ένας μεταβολικά ενεργός ιστός με υψηλά επίπεδα του ενζύμου αρωματάσης που μετατρέπει το ανδρογόνο σε οιστρογόνο. Η υπερβολική παραγωγή οιστρογόνων από τον διογκωμένο λιπώδη ιστό έχει προταθεί ως πιθανός μηχανισμός για τις δυσμενείς εκβάσεις σε παχύσαρκες

γυναίκες με καρκίνο του μαστού. Ωστόσο, η παχυσαρκία σχετίζεται με δυσμενή έκβαση της νόσου σε παχύσαρκες γυναίκες με ορμονοευαίσθητους και ορμονοανθεκτικούς καρκίνους.²⁰⁶

Επιπλέον, η παχυσαρκία είναι ένας παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη τριπλά αρνητικού καρκίνου του μαστού, γεγονός που υποδηλώνει ότι τα υψηλότερα ενδογενή οιστρογόνα μπορεί να μην είναι ο μόνος μηχανισμός που συμβάλλει σε υψηλότερο κίνδυνο υποτροπής²⁰⁷. Η παχυσαρκία προκαλεί φλεγμονή στον λιπώδη ιστό και τα ενεργοποιημένα μακροφάγα στους λιπώδεις ιστούς των παχύσαρκων ατόμων παράγουν προφλεγμονώδεις μεσολαβητές όπως ο TNFα και η IL-6. Η απορρυθμισμένη φλεγμονή στους λιπώδεις ιστούς έχει ως αποτέλεσμα τη συσσώρευση προφλεγμονωδών T κυττάρων και τη μείωση των T regs, γεγονός που συμβάλλει στην αντίσταση στην ινσουλίνη που σχετίζεται με την παχυσαρκία. Η δραστηριότητα STAT3 αυξάνεται στους σπλαχνικούς λιπώδεις ιστούς και η αφαίρεση της STAT3 στα T κύτταρα έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη και την ανοχή στη γλυκόζη και μειώνει τη φλεγμονή στους σπλαχνικούς λιπώδεις ιστούς.²⁰⁸

Το JAK2/STAT3 είναι ένας ρυθμιστής του μεταβολισμού των λιπιδίων και προάγει τη «βλαστικότητα» και τη χημειοθεραπεία των καρκινικών κυττάρων του μαστού²⁰⁹. Η βιολογική βάση για τις διαφορές στη φυσική ιστορία του καρκίνου του μαστού σε παχύσαρκες γυναίκες δεν είναι απολύτως σαφής. Ωστόσο, οι βιολογικά ενεργοί λιπώδεις ιστοί φαίνεται να είναι ένας παράγοντας που συμβάλλει στη μοναδική παθοφυσιολογία σε παχύσαρκες γυναίκες με καρκίνο του μαστού.²⁰¹

Η παχυσαρκία είναι ένας γνωστός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση καρκίνου μαστού στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και είναι παρούσα σε έως και 50% όλων των περιπτώσεων ΚΜ σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας. Έχει υπολογιστεί ότι με την πρόληψη του υπερβολικού βάρους, η ετήσια επίπτωση θα μειωνόταν κατά 50%, σε λιγότερες από 13.000 περιπτώσεις στην Ευρωπαϊκή Ένωση. Εντούτοις, ο κίνδυνος ΚΜ στην παχυσαρκία είναι διαφορετικός μεταξύ των εθνοτικών ομάδων και η συσχέτιση του αυξημένου δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) με τον ΚΜ φαίνεται να είναι ιδιαίτερα ισχυρή μεταξύ των πληθυσμών Ασίας-Ειρηνικού.²¹⁰

Μια μετα-ανάλυση μελετών παρατήρησης έδειξε ότι ο κίνδυνος ΚΜ είναι 12% υψηλότερος για κάθε 5 kg/m² αύξηση του ΔΜΣ σε μετεμμηνοπαυσιακές

γυναίκες.²⁰⁰ Αντίθετα, μια μελέτη μετα-ανάλυσης που εξέτασε προοπτικές μελέτες κοόρτης και περιπτωσιολογικού ελέγχου έδειξε ότι η παχυσαρκία ασκεί μικρές επιπτώσεις στην ανάπτυξη του ΚΜ μετά από προσαρμογή δεδομένων για την ηλικία, τη φυλή και την οικογενειακή κατάσταση.²¹¹ Σε αντίθεση με τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ο υψηλός ΔΜΣ είναι προφανώς προστατευτικός στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες,²⁰⁰ επειδή μια μελέτη κοόρτης με βάση τον πληθυσμό του Ηνωμένου Βασιλείου αποκάλυψε ότι, ανεξάρτητα από το κάπνισμα, κάθε αύξηση ΔΜΣ 5 μονάδων συσχετίστηκε αντιστρόφως με τον κίνδυνο ΚΜ.²¹²

Οι κλινικές μελέτες υποστηρίζουν την επίδραση της παχυσαρκίας στην ιστοπαθολογία ΚΜ. Έχει αναφερθεί ότι μεταξύ 1.177 γυναικών με διηθητικό ΚΜ πόρου, εκείνες στο υψηλότερο τεταρτημόριο ΔΜΣ είχαν 2,5 φορές περισσότερες πιθανότητες να πεθάνουν από τη νόσο τους εντός 5 ετών από τη διάγνωση σε σύγκριση με τις γυναίκες στο χαμηλότερο τεταρτημόριο ΔΜΣ. Επίσης, οι γυναίκες της ίδιας ομάδας ανέπτυξαν περισσότερους κακοήθεις όγκους όσον αφορά τον ιστολογικό βαθμό, τον αριθμό των μιτωτικών κυττάρων και το μέγεθος του όγκου,²¹³ και αυτοί οι παχύσαρκοι ασθενείς εμφάνισαν αυξημένη συμμετοχή των λεμφαδένων και υψηλότερη τάση για απομακρυσμένες μεταστάσεις.²⁰⁶

Η παχυσαρκία έχει, επίσης, συνδεθεί με υποτροπή του ΚΜ και χαμηλότερη συνολική επιβίωση σε προ και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ΚΜ.²¹⁴ Η αλλαγή βάρους μπορεί να επηρεάσει τον κίνδυνο ΚΜ και τις επιπλοκές του και ο βαθμός αύξησης του βάρους πριν από την εμμηνόπαυση μπορεί να ενισχύσει τον μετεμμηνοπαυσιακό κίνδυνο ΚΜ.^{210,215}

Επίσης, όπως προαναφέρθηκε, η παχυσαρκία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης και άλλων μορφών καρκίνου. Ωστόσο, η πολυπλοκότητα των υποκείμενων μηχανισμών, μαζί με την αλληλεπίδραση διατροφής και σωματικής δραστηριότητας - που συμβάλλουν στην ενεργειακή ισορροπία - και ο ρόλος του λιπώδους ιστού, θέτουν προκλήσεις στην κατανόηση της βάσης αυτού του αυξημένου κινδύνου νόσησης.²¹⁵

Η αύξηση βάρους, μαζί με τις σχετικές μεταβολικές διαταραχές, που χαρακτηρίζουν την παχυσαρκία προκύπτει από διαταραχή της ενεργειακής ισορροπίας, προκαλώντας στρες και η παχυσαρκία, με ΔΜΣ >30 kg/m² και πλέον θεωρείται χρόνια δυσλειτουργία των ιστών. Οι σοβαρές συνέπειες αυτών των

φυσιολογικών επιπτώσεων της παχυσαρκίας έχουν εξελιχθεί σε μείζονες ανησυχίες για την υγεία τα τελευταία χρόνια.^{216,217,218,219}

Ο υψηλός ΔΜΣ, και η κοιλιακή παχυσαρκία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για διάφορους τύπους καρκίνου, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του μαστού.²²⁰ Η συσχέτιση μεταξύ υπέρβαρου/παχυσαρκίας και κινδύνου καρκίνου του μαστού ποικίλλει σε σχέση με διάφορους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της κατάστασης της εμμηνόπαυσης και των συγκεκριμένων σταδίων ζωής. Για τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, αρκετές μετα-αναλύσεις έχουν δείξει σταθερά θετικές συσχετίσεις μεταξύ της υψηλής παχυσαρκίας, της αύξησης βάρους των ενηλίκων και του κινδύνου θετικού για ορμονικούς υποδοχείς καρκίνου του μαστού (θετικούς υποδοχείς οιστρογόνων/ER+ και θετικούς υποδοχείς προγεστερόνης/PR+).^{215,221}

Αντίθετα, η επιδημιολογική βιβλιογραφία υποστηρίζει μια αντίστροφη συσχέτιση ή καμία συσχέτιση μεταξύ του υψηλού ΔΜΣ και του προεμμηνοπαυσιακού κινδύνου για καρκίνο του μαστού με θετικούς υποδοχείς ορμονών.²²² Επιπλέον, ο υψηλός ΔΜΣ κατά την παιδική ηλικία, την εφηβεία και την πρώιμη ενήλικη ζωή σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο προεμμηνοπαυσιακού καρκίνου του μαστού.^{215,223} Ωστόσο, η συσχέτιση μεταξύ των μετρήσεων της παχυσαρκίας και του προεμμηνοπαυσιακού κινδύνου καρκίνου του μαστού μπορεί να διαφέρει ανάλογα με την εθνικότητα. Για παράδειγμα, μερικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η υψηλή παχυσαρκία μπορεί να συνεπάγεται μεγαλύτερο κίνδυνο για προεμμηνοπαυσιακό καρκίνο του μαστού στις Ασιάτισσες.^{215,224,225}

Άλλες μελέτες αξιολόγησαν την κοιλιακή, δηλ. κεντρική παχυσαρκία και βρήκαν μια σημαντικά θετική συσχέτιση με τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού πριν και μετά την εμμηνόπαυση.^{215,226,227}

Οι Harris et al.²²⁸ αποκάλυψαν ότι οι μετρήσεις της κοιλιακής παχυσαρκίας συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο για προεμμηνοπαυσιακό καρκίνο του μαστού ER κατά την εξέταση του υψηλότερου σε σχέση με το χαμηλότερο πεμπτημόριο για κάθε μέτρηση. Ομοίως, οι Pierobon και Frankenfeld²²⁹ έδειξαν σε μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση ότι υπήρχε σημαντική συσχέτιση μεταξύ του τριπλά αρνητικού καρκίνου μαστού (TNBC) και της παχυσαρκίας, αλλά όταν στρωματοποιήθηκαν με βάση την εμμηνόπαυσιακή κατάσταση τα αποτελέσματα ήταν σημαντικά μόνο στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Αυτές οι συσχετίσεις παχυσαρκίας και καρκίνου του μαστού μπορούν επίσης να αντιμετωπιστούν σε σχέση με τη φυλή ή την εθνικότητα.

Άλλες μελέτες έχουν επίσης δείξει ότι ανεξάρτητα από την κατάσταση της εμμηνόπαυσης, η κοιλιακή παχυσαρκία αυξάνει τον κίνδυνο για TNBC στις μαύρες γυναίκες. Ο τριπλά αρνητικός καρκίνος μαστού είναι ένας ιδιαίτερα επιθετικός φαινότυπος.²³⁰ Ωστόσο, έχουν αναφερθεί ασυνεπή αποτελέσματα.²³¹

Μελέτες έχουν δείξει ότι η συχνότητα εμφάνισης, γενικά, καρκίνου του μαστού είναι χαμηλότερη στις μαύρες γυναίκες σε σύγκριση με τις λευκές γυναίκες. Οι μαύρες γυναίκες έχουν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης όγκων ER- και TNBC και οι όγκοι τους τείνουν να είναι υψηλότερου βαθμού από τους όγκους σε γυναίκες από άλλες φυλετικές και εθνοτικές ομάδες. Η αυξημένη συχνότητα αυτών των όγκων μπορεί να αποδοθεί εν μέρει στα υψηλότερα ποσοστά κοιλιακής παχυσαρκίας στους μαύρους πληθυσμούς.^{215,232}

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η μείωση της θερμιδικής πρόσληψης και η αύξηση της φυσικής δραστηριότητας μπορεί να είναι προστατευτική έναντι του καρκίνου του μαστού τόσο πριν όσο και μετά την εμμηνόπαυση.^{233,234}

Ως εκ τούτου, η στόχευση τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου της παχυσαρκίας, όπως η διατροφή και η σωματική δραστηριότητα, είναι μια στρατηγική για τη μείωση του κινδύνου καρκίνου του μαστού και τη βελτίωση της επιβίωσης.

Η πολύπλοκη αλληλεπίδραση διατροφής και σωματικής δραστηριότητας, μαζί με τον ρόλο του λιπώδους ιστού, θέτουν προκλήσεις στην κατανόηση των μηχανισμών με τους οποίους η παχυσαρκία προσδίδει αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Επιπλέον, η παχυσαρκία είναι συνυφασμένη με την κοινωνική στέρηση, τις περιβαλλοντικές συνθήκες, τη γενετική, τις ορμόνες και τους επιγενετικούς παράγοντες, τα οποία μπορούν να επηρεάσουν τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού και την επιθετικότητα των φαινοτύπων του καρκίνου του μαστού.²¹⁵

Ο αυξημένος λιπώδης ιστός που χαρακτηρίζει την κατάσταση της παχυσαρκίας δεν είναι απλώς μια παθητική δεξαμενή αποθήκευσης λιπιδίων και ενέργειας. Ο λιπώδης ιστός είναι βιολογικά ενεργός και θεωρείται πλέον «ενδοκρινικό όργανο», δεδομένων των πολλαπλών παραγόντων που παράγει που επηρεάζουν τον συστημικό ενεργειακό μεταβολισμό, τη νευροενδοκρινική λειτουργία και τις ανοσολογικές αποκρίσεις.²³⁵

Οι υπερβολικές σπλαχνικές εναποθέσεις λιπώδους ιστού, κυρίως στην κοιλιακή χώρα, θεωρούνται ότι είναι οι κύριοι ένοχοι που εμπλέκονται στην αιτιολογία της νόσου.²³⁶ Συγκεκριμένα, ο σπλαχνικός λιπώδης ιστός (VAT) και ο υποδόριος λιπώδης ιστός (SAT) εμπλέκονται με διαφορετικό βαθμό επικινδυνότητας στην ανάπτυξη του καρκίνου. Ο υπερβολικός λιπώδης ιστός, ειδικά ο VAT, σχετίζεται με το «μεταβολικό σύνδρομο», που περιλαμβάνει αντίσταση στην ινσουλίνη, υπεργλυκαιμία, δυσλιπιδαιμία και υπέρταση. Οι προθρομβωτικές και προφλεγμονώδεις καταστάσεις είναι επίσης χαρακτηριστικές του VAT. Εκτός από τα λιποκύτταρα, τα οποία εκκρίνουν ενδοκρινικές ορμόνες όπως η λεπτίνη και η αδιπονεκτίνη, ο λιπώδης ιστός περιέχει και άλλους τύπους κυττάρων που εκκρίνουν επίσης πρωτεΐνες. Παραδείγματος χάριν περιλαμβάνουν λευκοκύτταρα και στρωματοαγγειακά κύτταρα τα οποία, μαζί με τα λιποκύτταρα, εκφράζουν τον TNF-α, ιδιαίτερα στο SAT.²³⁷ Αυτοί οι ανόμοιοι τύποι κυττάρων λειτουργούν με ολοκληρωμένο τρόπο, σύμφωνα με την άποψη ότι ο λιπώδης ιστός είναι στην πραγματικότητα ένα ολόκληρο ενδοκρινικό όργανο.²³⁸

Οι αλλαγές στο ανοσοποιητικό σύστημα που σχετίζονται με την παχυσαρκία μπορεί να προδιαθέτουν στην ανάπτυξη 13 τύπων καρκίνου μέσω ποικίλων μηχανισμών.^{217,239}

Δεδομένης της γνωστής καρκινογόνου φύσης της φλεγμονώδους κυτοκίνης TNF, που προέρχεται από μακροφάγα που διεισδύουν στον λιπώδη ιστό, αυτά τα δεδομένα είναι σύμφωνα με έναν ανοσολογικό μηχανισμό που συνδέει την παχυσαρκία και τον καρκίνο του μαστού. Στο πλαίσιο της παχυσαρκίας, ο λευκός λιπώδης ιστός (WAT) μεταβάλλεται, εκδηλώνοντας αλλαγές στην παραγωγή στεροειδών ορμονών και αδιποκινών καθώς και χρόνια υποκλινική φλεγμονή, δραστηριότητες που προδιαθέτουν για καρκίνο.²⁴⁰

Η αυξημένη επίπτωση του θετικού σε υποδοχείς οιστρογόνων (ER+) καρκίνου του μαστού στην παχυσαρκία υποστηρίζει τον ρόλο του οιστρογόνου, μιας στεροειδούς ορμόνης, στην καρκινογένεση του μαστού, φέρνοντας στο παιχνίδι την ενδοκρινική λειτουργία του λιπώδους ιστού. Βασικοί παράγοντες που αυξάνονται στον ιστό του μαστού παχύσαρκων γυναικών έχει αποδειχθεί ότι παίζουν ρόλο στην τόνωση της έκφρασης της αρωματάσης, του ενζύμου που πραγματοποιεί το περιοριστικό βήμα της βιοσύνθεσης οιστρογόνων.^{241,242}

Οι μηχανισμοί που είναι υπεύθυνοι για την παραγωγή αυτών των παραγόντων βασίζονται στην ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος,

γεφυρώνοντας τις προηγουμένως περιγραφείσες ανοσολογικές και ορμονικές επιδράσεις της παχυσαρκίας. Για παράδειγμα, ο TNF που παράγεται από μακροφάγα που διεισδύουν στο λίπος διεγείρει την έκφραση της αρωματάσης στους λιπώδεις ινοβλάστες.^{241,242} Η προσταγλανδίνη E2(PGE₂), ένας φλεγμονώδης παράγοντας, και ο επαγόμενος από υποξία παράγοντας 1α (HIF-1α) συμμετέχουν και οι δύο στην πρόκληση παραγωγής αρωματάσης από στρωματικά κύτταρα λιπώδους ιστού (ASC).²⁴³ Αυξημένα επίπεδα αρωματάσης εντοπίζονται στον VAT και στο SAT καθώς και στον λιπώδη ιστό στο στήθος παχύσαρκων μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών.²⁴⁴ συμπεριλαμβανομένου του φλεγμονώδους λιπώδους ιστού του μαστού παχύσαρκων γυναικών με καρκίνο του μαστού.^{244,245} Αυτός ο «άξονας παχυσαρκίας-φλεγμονής-αρωματάσης» έχει προταθεί ότι παίζει σημαντικό ρόλο στον αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού ER+ σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, αυξάνοντας τα επίπεδα οιστρογόνων στους μαστούς γυναικών στις οποίες τα επίπεδα οιστρογόνων στη γενική κυκλοφορία είναι μειωμένα.^{245,246,247}

Αρκετές μελέτες παρατήρησης διαπίστωσαν ότι η απώλεια βάρους ενηλίκων συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο για μετεμμηνοπαυσιακό καρκίνο του μαστού, αν και άλλες δεν βρήκαν συσχέτιση.^{248,249,250,251,252,253} Μια μετα-ανάλυση που αξιολογούσε την επίδραση της απώλειας βάρους στη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού διαπίστωσε ότι η απώλεια βάρους μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού τόσο σε γυναίκες πριν όσο και μετά την εμμηνόπαυση.¹⁶⁰ Σε μια άλλη μελέτη, οι ερευνητές εξέτασαν την επίδραση της αλλαγής βάρους στη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε 61.335 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που εγγράφηκαν στη μελέτη παρατήρησης Women's Health Initiative.²⁵⁰

Αυτή η μελέτη ανέφερε ότι οι γυναίκες που έχασαν βάρος (>5% του σωματικού βάρους) σε σύγκριση με γυναίκες με σταθερό βάρος είχαν σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο καρκίνου του μαστού (HR, 0,88, 95% CI, 0,78–0,98). Παρόμοια ευρήματα βρέθηκαν στη μελέτη Nurses' Health Study για απώλεια βάρους και μειωμένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού (HR, 0,77, 95% CI = 0,65–0,91) Αν και τα παρουσιαζόμενα στοιχεία, ότι η απώλεια βάρους σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού, φαίνεται να είναι πειστική, αλλά απαιτούνται πιο αυστηρά δεδομένα που περιλαμβάνουν κλινικές δοκιμές και το χρονοδιάγραμμα της απώλειας βάρους.²⁵⁰

Η απώλεια βάρους, μια κατάσταση αρνητικού ενεργειακού ισοζυγίου, πιστεύεται ότι επηρεάζει σημαντικά τον μετεμμηνοπαυσιακό κίνδυνο καρκίνου του μαστού μέσω αλλαγών σε διάφορα μονοπάτια, συμπεριλαμβανομένων των ορμονών φύλου, των ενδοκρινών ορμονών και των φλεγμονωδών δεικτών. Οι παρεμβάσεις απώλειας βάρους που στοχεύουν στην παχυσαρκία που περιλαμβάνουν υποθερμιδικές δίαιτες και/ή άσκηση έχει αποδειχθεί ότι μειώνουν σημαντικά το συνολικό σωματικό βάρος, τον σπλαχνικό και υποδόριο λιπώδη ιστό και τους βιοδείκτες που σχετίζονται με τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού.²⁵⁴

Συμπερασματικά, η σχέση μεταξύ της παχυσαρκίας και του κινδύνου καρκίνου του μαστού είναι περίπλοκη και ποικίλλει ανάλογα με διάφορους παράγοντες. Ο αυξημένος κίνδυνος καρκίνου του μαστού σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες είναι ιδιαίτερα αξιοσημείωτος μεταξύ εκείνων που είναι παχύσαρκες, αντίθετα, σύμφωνα με διάφορες μελέτες, η παχυσαρκία στην πρώιμη ζωή είναι προστατευτική έναντι του προεμμηνοπαυσιακού καρκίνου του μαστού, ενώ η επιστημονική βιβλιογραφία παρέχει σαφή και σταθερά στοιχεία που συνδέουν την υψηλή παχυσαρκία των ενηλίκων ως παράγοντα κινδύνου με τον μετεμμηνοπαυσιακό καρκίνο του μαστού.²¹⁵

4. Δυσλιπιδαιμία

Η χοληστερόλη είναι ένας παράγοντας κινδύνου για καρκίνο του μαστού, αν και οι μηχανισμοί με τους οποίους συμβαίνει αυτό δεν είναι καλά κατανοητοί. Μια υπόθεση είναι ότι η δυσλιπιδαιμία οδηγεί σε αυξημένη περιεκτικότητα σε χοληστερόλη στις κυτταρικές μεμβράνες, επηρεάζοντας έτσι τη ρευστότητα της μεμβράνης και την επακόλουθη σηματοδότηση. Επιπλέον, μελέτες δείχνουν ότι ο μεταβολίτης, η 27-υδροξυχοληστερόλη (27HC), μπορεί να λειτουργήσει ως οιστρογόνο, αυξάνοντας τον πολλαπλασιασμό των θετικών στον υποδοχέα οιστρογόνου (ER) καρκινικών κυττάρων του μαστού

Μία από τις πρώτες παρατηρήσεις που συνδέουν τη χοληστερόλη και τον καρκίνο έγινε το 1909.²⁵⁵ Ωστόσο, πάνω από 100 χρόνια αργότερα οι σχέσεις αίτιου και αποτελέσματος μεταξύ της χοληστερόλης και του αυξημένου κινδύνου καρκίνου παραμένουν ασαφείς. Αυτό το ζήτημα έχει αντιμετωπιστεί σε μεγάλο αριθμό αναδρομικών κλινικών μελετών, αν και αυτές έχουν αποδώσει αμφίβολα αποτελέσματα, με πολλές να μην βρίσκουν καμία σχέση, άλλες να υποδεικνύουν προστατευτική δράση και άλλες να εμπλέκουν τη χοληστερόλη ως σημαντικό

παράγοντα κινδύνου.²⁵⁶ Μερικές από αυτές τις αποκλίσεις μπορεί να σχετίζονται με τις διαφορές στην επίδραση της χοληστερόλης σε διαφορετικούς υποτύπους καρκίνου, μια πιθανότητα που πρέπει να διερευνηθεί περαιτέρω. Ανάμεσα στα πιο ενδιαφέροντα αποτελέσματα είναι αυτά από μια πρόσφατη μελέτη κοόρτης στην οποία αποδείχθηκε ότι οι ασθενείς με εγκατεστημένο καρκίνο του μαστού είχαν υψηλότερη LDL-χοληστερόλη και VLDL-χοληστερόλη, αν και δεν ήταν εμφανής η συσχέτιση μεταξύ HDL ή ολικής χοληστερόλης και καρκίνου του μαστού.²⁵⁷ Αποδείχθηκε επίσης, σε άλλη μελέτη, ότι όταν προσαρμόστηκε για την παχυσαρκία, η διατροφική κατανάλωση χοληστερόλης συσχετίστηκε ισχυρά με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού σε μετεμμηνοπαυσιακές, αλλά όχι σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.²⁵⁸ Αυτές οι παρατηρήσεις έχουν επιβεβαιωθεί από άλλες επιδημιολογικές μελέτες και μια μεγάλη προοπτική μελέτη που υποδηλώνει σύνδεση μεταξύ της κατανάλωσης χοληστερόλης από τη διατροφή και του κινδύνου καρκίνου του μαστού.^{259,260} Αξίζει να σημειωθεί ότι η αυξημένη χοληστερόλη έχει επίσης συσχετιστεί με άλλους καρκίνους, όπως ο καρκίνος του προστάτη.^{255,261}

Κλινικές μελέτες που εξετάζουν τη σχέση μεταξύ της κυκλοφορούσας χοληστερόλης που μεταφέρεται από τις λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας (LDL) ή τις λιποπρωτεΐνες υψηλής πυκνότητας (HDL) με τον καρκίνο του μαστού έδωσαν αντικρουόμενα αποτελέσματα.²⁶² Παρόλα αυτά, τα αποτελέσματα μεγάλων μελετών φαίνεται να υποδεικνύουν μια θετική σχέση μεταξύ της LDL και του καρκίνου του μαστού, ενώ η HDL θα προτιμούσε να σχετίζεται αρνητικά με τη νόσο.²⁶³ Οι απολιποπρωτεΐνες παίζουν ουσιαστικούς ρόλους στη διατήρηση της δομικής ακεραιότητας και της λειτουργικής εξειδίκευσης των λιποπρωτεϊνών του πλάσματος. Συμμετέχουν άμεσα σε διάφορες μεταβολικές διεργασίες των λιποπρωτεϊνών, συμπεριλαμβανομένης της έκκρισης, της πρόληψης της πρόωρης απομάκρυνσης από την κυκλοφορία, της δέσμευσης με τους υποδοχείς της κυτταρικής επιφάνειας και της ενεργοποίησης των λιπολυτικών ενζύμων.^{262,264}

Εκτός από τον ρόλο τους στο μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών, οι απολιποπρωτεΐνες αποδείχθηκε ότι εμπλέκονται στην ανάπτυξη καρκίνου του μαστού, όπως ανασκοπήθηκε πρόσφατα. Το επίπεδο πλάσματος ορισμένων απολιποπρωτεϊνών συσχετίστηκε με τη σοβαρότητα του καρκίνου του μαστού. Για παράδειγμα, χαμηλά επίπεδα apoA-I στο πλάσμα φάνηκε να προβλέπουν ανεξάρτητα την κακή κλινική έκβαση ασθενών με διηθητικό καρκίνο του μαστού

του πόρου.²⁶⁵ Σε μια άλλη μελέτη, χαμηλότερες συγκεντρώσεις apoC-I και apoC-II βρέθηκαν σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού σε σύγκριση με τους μάρτυρες, ενώ η συγκέντρωση apoC-III ήταν υψηλότερη.²⁶⁶ Η συγκέντρωση της apoE στο πλάσμα συσχετίστηκε επίσης θετικά με κακοήθεια του καρκίνου του μαστού.²⁶⁷

Είναι γνωστό ότι η apo E υπάρχει στο πλάσμα σε πολυμορφική μορφή. Οι κύριες ισομορφές είναι οι apoE2, apoE3 και apoE4, που οδηγούν σε έξι φαινότυπους, ανάλογα με τα κληρονομούμενα E αλληλόμορφα. Υπάρχουν ορισμένες μελέτες στη βιβλιογραφία που υποδηλώνουν σύνδεση μεταξύ της παρουσίας του αλληλόμορφου E4 και του καρκίνου του μαστού.^{262,268}

Μελέτες έχουν δείξει ότι τα καρκινικά κύτταρα παρουσιάζουν συγκεκριμένες μεταβολές σε διάφορες πτυχές του μεταβολισμού των λιπιδίων, οι οποίες μπορούν να επηρεάσουν τη διαθεσιμότητα δομικών λιπιδίων για τη σύνθεση των μεμβρανών, τη συμβολή των λιπιδίων στην ενεργειακή ομοιόσταση και τις λειτουργίες σηματοδότησης λιπιδίων, συμπεριλαμβανομένης της ενεργοποίησης οδών που σχετίζονται με τη φλεγμονή. Όλες αυτές οι αλλαγές σχετίζονται με σημαντικές κυτταρικές διαδικασίες, συμπεριλαμβανομένης της κυτταρικής ανάπτυξης, πολλαπλασιασμού, διαφοροποίησης και κινητικότητας.^{269,270} Η αλληλεπίδραση μεταξύ χοληστερόλης, λιποπρωτεϊνών, προφλεγμονωδών οδών σηματοδότησης και ανάπτυξης όγκου έχει μελετηθεί κυρίως σε καρκινικά κύτταρα του μαστού και πειραματικά μοντέλα in vivo. Επιπλέον, στους ανθρώπους, τόσο ο καλοήθης όσο και ο κακοήθης πολλαπλασιασμός του ιστού του μαστού συσχετίστηκαν με αλλαγές στα επίπεδα λιπιδίων και λιποπρωτεϊνών στο πλάσμα, παρά τα επιδημιολογικά δεδομένα σχετικά με τη σχέση μεταξύ λιποπρωτεϊνών και καρκίνου του μαστού έδειξαν ασαφή αποτελέσματα.^{269,270,271,272,273}

Δεδομένου ότι η χοληστερόλη μεταφέρεται κυρίως με LDL και HDL, αρκετές κλινικές δοκιμές τη συσχέτισαν με καρκίνο του μαστού. Μια κλινική μελέτη στην οποία το λιπιδικό προφίλ αξιολογήθηκε σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού έδειξε ότι τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης (LDL-C) κατά τη διάγνωση ήταν προγνωστικός παράγοντας εξέλιξης του όγκου του μαστού. Ένα συστηματικό επίπεδο LDL-C πάνω από 117 mg dL⁻¹ βρέθηκε ότι είναι ένας προγνωστικός παράγοντας του σταδίου του όγκου και συνδέθηκε θετικά με χειρότερη πρόγνωση λόγω υψηλότερου ιστολογικού βαθμού, υψηλότερου ποσοστού πολλαπλασιασμού και πιο προχωρημένου κλινικού σταδίου.²⁷⁴

Επιπλέον, οι ασθενείς με LDL-C άνω των 144 mg dL⁻¹ ήταν επίσης επιρρεπείς στην εμφάνιση λεμφαδενικών μεταστάσεων.²⁷⁴ Ακόμη πιο σημαντικό είναι ότι σε μια μελέτη Μεντελιανής τυχαιοποίησης διαπιστώθηκε ότι η γενετικά αυξημένη LDL-C σχετιζόταν με υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού.²⁷³ Ωστόσο, άλλες μετα-αναλύσεις και προοπτικές μελέτες δεν διαπίστωσαν καμία συσχέτιση μεταξύ της LDL-C και του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού.^{271,272,275,276} Ορισμένες μελέτες διαπίστωσαν ακόμη ότι η LDL-C ή η μη-HDL σχετιζόνταν αντίστροφα με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού ^{277,278}

Όσον αφορά την HDL-C, βρέθηκε επίσης ασυμφωνία μεταξύ των αποτελεσμάτων. Μια προοπτική μελέτη με χρόνο παρακολούθησης 11,5 ετών διαπίστωσε μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της HDL-C και του κινδύνου καρκίνου του μαστού,²⁷⁹ ενώ αναδρομικά συλλεγμένα κλινικά δεδομένα έδειξαν ότι τα μειωμένα επίπεδα HDL-C είχαν σημαντική συσχέτιση με χειρότερη συνολική επιβίωση σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού.²⁸⁰ Αντίθετα, μια μελέτη Μεντελιανής τυχαιοποίησης έδειξε ότι η αυξημένη HDL-C αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού με θετικό υποδοχέα οιστρογόνων (ER) ²⁷³ Θα πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι άλλες μελέτες απέτυχαν να βρουν συσχέτιση μεταξύ οποιουδήποτε λιπιδίου του ορού και κινδύνου ή επιβίωσης από καρκίνο του μαστού.²⁸¹ Επιπλέον, αντιπαράθεση υπάρχει και όταν λαμβάνεται υπόψη η εμμηνοπαυσιακή κατάσταση των ασθενών. Ορισμένες μελέτες διαπίστωσαν ότι η χαμηλή HDL-C στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού,²⁷¹ ενώ άλλες διαπίστωσαν ότι η χαμηλή HDL-C σχετίζεται με αυξημένο μετεμμηνοπαυσιακό κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού.^{275,}

Αν και ορισμένες μελέτες απέτυχαν να βρουν συσχετίσεις μεταξύ λιποπρωτεϊνών και του καρκίνου του μαστού, τα αποτελέσματα ορισμένων μεγάλων κλινικών δοκιμών φαίνεται να δείχνουν μια άμεση σχέση μεταξύ του LDL-C και του κινδύνου καρκίνου του μαστού, καθώς και μια αντίστροφη σχέση μεταξύ HDL-C και μαστού κίνδυνο καρκίνου. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι κλινικές ή μεθοδολογικές διαφορές στον σχεδιασμό των μελετών, συμπεριλαμβανομένης της διακύμανσης στις γεωγραφικές περιοχές, της εμμηνόπαυσης, του αριθμού των περιπτώσεων ή της διάρκειας παρακολούθησης, θα μπορούσαν να εξηγήσουν τις αποκλίσεις που βρέθηκαν σε αυτές τις μελέτες.²⁶⁹

Η Γυναικεία Έρευνα Διατροφικής Διαχείρισης (WINS) διαπίστωσε ότι μια δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά επέκτεινε κυρίως την επιβίωση χωρίς υποτροπή σε γυναίκες με ER-αρνητικό καρκίνο του μαστού.²⁸⁵ Τουλάχιστον εν μέρει, ότι τα ER-αρνητικά καρκινικά κύτταρα του μαστού απορροφούν και αποθηκεύουν τη χοληστερόλη σε διαφορετικό βαθμό, μπορεί να εξηγήσουν τη διαφορετική επίδραση μιας δίαιτας χαμηλών λιπαρών στην υποτροπή του καρκίνου του μαστού στον άνθρωπο.²⁸⁶ Μια άλλη μελέτη διαπίστωσε ότι το LDL-C προκάλεσε επίσης πολλαπλασιασμό σε καρκινικά κύτταρα του μαστού θετικά σε ER-BT-474.²⁸⁷ Αυτή η απόκλιση θα μπορούσε να οφείλεται στο γεγονός ότι τα κύτταρα BT-474 συνήθως εκφράζουν τον υποδοχέα Her2 (ErbB2). Επιπλέον, βρέθηκαν υψηλά επίπεδα LDL-C στο πλάσμα να σχετίζονται με Her2-θετικά κύτταρα του μαστού.²⁷⁴ Είναι αξιοσημείωτο ότι οι Her2-θετικοί και τριπλά αρνητικοί υπότυποι είναι οι πιο επιθετικοί καρκίνοι του μαστού.²⁸⁸

Η υπεροξειδωση των λιπιδίων σχετίζεται με την καρκινογένεση. Οι μεταβολίτες υπεροξειδωσης των λιπιδίων προκαλούν δομικές αλλοιώσεις στο DNA και μειώνουν την ικανότητα επιδιόρθωσης του DNA μέσω της άμεσης αλληλεπίδρασής τους με τα ένζυμα επιδιόρθωσης. Η οξειδωση της LDL επηρεάζει τόσο το περιεχόμενο των πρωτεϊνών όσο και των λιπιδίων, με αποτέλεσμα τον σχηματισμό μεταβολιτών υπεροξειδωσης. Οι ασθενείς με καρκίνο του μαστού παρουσίασαν αυξημένα επίπεδα οξειδωμένης LDL (oxLDL) στον ορό. Επιπλέον, τα επίπεδα oxLDL στον ορό συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού.²⁸⁹ Οξειδωμένη LDL αναφέρθηκε επίσης ότι προκαλεί προ-ογκογόνο σηματοδότηση σε κύτταρα MCF10A. Συγκεκριμένα, τα κύτταρα που υποβλήθηκαν σε αγωγή με oxLDL έδειξαν μια δοσοεξαρτώμενη διέγερση πολλαπλασιασμού μεσολαβούμενη από διέγερση του microRNA miR-21, το οποίο, με τη σειρά του, ενεργοποίησε τις σχετικές προ-φλεγμονώδεις οδούς σηματοδότησης PI3K/Akt.²⁹⁰

Υπάρχει διαμάχη σχετικά με τη σχέση μεταξύ των επιπέδων HDL-C και του κινδύνου καρκίνου του μαστού. Οι αναλύσεις *in vitro* έχουν δείξει ότι η HDL διεγείρει τον πολλαπλασιασμό τόσο στις θετικές για ER όσο και στις ER-αρνητικές κυτταρικές σειρές καρκίνου του μαστού με δοσοεξαρτώμενο τρόπο, αλλά τα ER-αρνητικά κύτταρα έδειξαν υψηλότερη απόκριση.²⁶⁹

Τα σωματίδια HDL του ορού περιέχουν είτε ένα μόνο αντίγραφο είτε πολλαπλά αντίγραφα της απολιποπρωτεΐνης AI (apoA-I), της πιο άφθονης απολιποπρωτεΐνης HDL.²⁹¹ Η απολιποπρωτεΐνη AI παίζει ρόλο στην προώθηση

της απελευθέρωσης χοληστερόλης από τα κύτταρα, διαθέτει αντιφλεγμονώδεις, αντιοξειδωτικές και αντιαποπρωτικές ιδιότητες και επηρεάζει την έμφυτη ανοσία.²⁹²

Τα επίπεδα του apoA-I βρέθηκαν κανονικά ότι σχετίζονται αντιστρόφως με τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού.²⁹³

Ειδικά για τη λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας (HDL) που είναι η κυρίαρχη λιποπρωτεϊνική χοληστερόλη που μεταφέρει τη χοληστερόλη στα κύρια στεροειδογόνα όργανα με βεβαιότητα μπορούμε να πούμε ότι η αντικαρκινική δράση της αποδίδεται στις πλειοτροπικές της ιδιότητες, συμπεριλαμβανομένης της αντιοξειδωτικής της δράσης, της ρύθμισης της παραγωγής κυτοκίνης, της αναστολής της απόπτωσης, καθώς και της προώθησης της κυτταρικής ανάπτυξης και μετανάστευσης.^{294,295,296,297,298} Η HDL δυνητικά ανταγωνίζεται τα δύο κύρια χαρακτηριστικά της εξέλιξης του καρκίνου μέσω της ισχυρής αντιοξειδωτικής και αντιφλεγμονώδους δράσης της.^{299,300} Αναφέρεται επίσης η συσχέτιση μεταξύ λιποπρωτεΐνης-χοληστερόλης υψηλής πυκνότητας (HDL-c) και κινδύνου καρκίνου, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του μαστού, του προστάτη και του καρκίνου των ωοθηκών.^{296,301}

Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα ορισμένων μεγάλων κλινικών μελετών υποδεικνύουν μια άμεση συσχέτιση για την LDL-C και μια αντίστροφη σχέση για την HDL-C και τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Ωστόσο, αυτά τα ευρήματα δεν έχουν αναπαραχθεί σε όλες τις επιδημιολογικές μελέτες και εξακολουθούν να συζητούνται. Βασικές ερευνητικές μελέτες έχουν καθορίσει τον σημαντικό ρόλο της χοληστερόλης, ειδικά του μεταβολίτη 27-HC, και των μεταφορέων της στην ανάπτυξη του καρκίνου του μαστού. Τόσο η LDL όσο και η HDL και οι τροποποιημένες μορφές τους (oxLDL και οξειδωμένη και γλυκοζυλιωμένη HDL), μπορεί να προωθήσουν τον καρκίνο του μαστού μέσω διάφορων μηχανισμών.²⁶⁹

5. Διατροφή και τρόπος ζωής

Ένας αριθμός παραγόντων κινδύνου έχουν εντοπιστεί στην παθογένεση των όγκων του μαστού. Μεταξύ αυτών, ένας μεγάλος αριθμός συνδέεται με τη διατροφή και τον τρόπο ζωής, όπως είναι τα διατροφικά πρότυπα, η κατανάλωση αλκοόλ, η παχυσαρκία κλπ.^{302,303}

Μερικοί από τους πιο σημαντικούς τρόπους με τους οποίους ένα άτομο μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο καρκίνου είναι η διατήρηση ενός υγιούς βάρους σε όλη τη διάρκεια της ζωής του, κάνοντας μια διατροφή πλούσια σε δημητριακά

ολικής αλέσεως, μη αμυλούχα λαχανικά, φρούτα και φασόλια· και περιορισμένη κατανάλωση κόκκινου κρέατος και ελάχιστο, έως καθόλου, επεξεργασμένο κρέας. Η αποφυγή του αλκοόλ, η σωματική δραστηριότητα κάθε μέρα και ο περιορισμός του χρόνου καθιστικής ζωής είναι επίσης βασικές στρατηγικές για τη μείωση του κινδύνου καρκίνου.³⁰⁴

Η επίδραση της δίαιτας στην καρκινογένεση των μαστών έχει αποδειχθεί αρκετά σε ζωικά μοντέλα και έχει βρεθεί ότι η παχυσαρκία που προκαλείται από δίαιτες πλούσιες σε λιπαρά αυξάνει τον κίνδυνο αρκετών μορφών καρκίνου, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του μαστού σε πολλά ζωικά είδη.^{302,305}

Επιπρόσθετα, πολλές επιδημιολογικές μελέτες σε ανθρώπους παρέχουν σαφείς ενδείξεις συσχέτισης μεταξύ της συχνότητας εμφάνισης καρκίνου του μαστού, της θνησιμότητας και των διατροφικών προτύπων ή διατροφικών συστατικών, αλλά συχνά υπάρχει ασυμφωνία μεταξύ των μελετών σε ανθρώπινους πληθυσμούς και των ερευνών που πραγματοποιούνται σε πιο ελεγχόμενες συνθήκες, όπως μελέτες κυττάρων ή ζώων. Πολλές άλλες μεταβλητές, όπως η φυλή, η ηλικία, η κατάσταση της εμμηνόπαυσης, η έναρξη της εφηβείας και ο αριθμός των κυήσεων, συνδέονται στην πραγματικότητα με τη διατροφή και τον τρόπο ζωής των ανθρώπων, δρώντας ως συγχυτικοί παράγοντες.³⁰⁶

Μεταξύ των προοπτικών επιδημιολογικών μελετών σχετικά με τη διατροφή και τη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού, μέχρι σήμερα, δεν υπάρχει καμία συσχέτιση, που να είναι ισχυρή, αναπαραγώγιμη και στατιστικά σημαντική, με εξαίρεση την πρόσληψη αλκοόλ, το υπερβολικό βάρος και την αύξηση βάρους.³⁰²

Καθώς η διατροφή επηρεάζει βαθιά το γονιδίωμα, είναι κρίσιμο να διερευνηθεί αυτή η αλληλεπίδραση. Η διατροφογονιδιωματική μπορεί να διευκρινίσει πώς οι γενετικές και επιγενετικές παραλλαγές, που ελέγχουν την έκφραση των γονιδίων, επηρεάζονται από τα θρεπτικά συστατικά και πώς η ανάπτυξη, η εξέλιξη και η υποτροπή του καρκίνου τροποποιούνται από τα τρόφιμα.^{302,307}

Υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις ότι οι παράγοντες του τρόπου ζωής, συμπεριλαμβανομένης της διατροφής, του σωματικού βάρους και της σωματικής δραστηριότητας, μπορεί να σχετίζονται με υψηλότερο κίνδυνο καρκίνου μαστού. Ωστόσο, η επίδραση των διατροφικών παραγόντων κινδύνου στην εμφάνιση, αλλά

και στην υποτροπή όπως και στη θνησιμότητα του καρκίνου μαστού δεν είναι σαφώς κατανοητή.³⁰⁸.

Δεδομένα από την υπάρχουσα βιβλιογραφία υποδηλώνουν ότι ένα υγιεινό διατροφικό πρότυπο που χαρακτηρίζεται από υψηλή πρόσληψη μη επεξεργασμένων δημητριακών, λαχανικών, φρούτων, ξηρών καρπών και ελαιολάδου και χαμηλή έως μέτρια κατανάλωση κορεσμένων λιπαρών οξέων και κόκκινου κρέατος, μπορεί να συμβάλει στην πρόληψη, αλλά και να βελτιώσει τη συνολική επιβίωση μετά τη διάγνωση του καρκίνου μαστού.

Αρκετές μελέτες έχουν αξιολογήσει τη σχέση μεταξύ συγκεκριμένων τροφών και την ανάπτυξη ΚΜ κατά τη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών. Ωστόσο, δεν έχει τεκμηριωθεί καμία σταθερή και στατιστικά ισχυρή συσχέτιση, εκτός από την πρόσληψη αλκοόλ ^{306,308} Επίσης, έχει αναφερθεί ότι το είδος της διατροφής μπορεί να έχει σημαντικό αντίκτυπο στην έκβαση του καρκίνου μαστού. Σύμφωνα με τις διατροφικές οδηγίες που απευθύνονται στον γενικό πληθυσμό, η υιοθέτηση ενός υγιεινού διατροφικού προτύπου, βασισμένου στην υψηλή κατανάλωση φρούτων, λαχανικών, δημητριακών ολικής αλέσεως, πουλερικών και ψαριών και χαμηλή κατανάλωση κόκκινου κρέατος, επεξεργασμένων τροφίμων, γλυκών και γαλακτοκομικών υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά προϊόντα, μπορεί να βελτιώσουν τη συνολική πρόγνωση και την επιβίωση των γυναικών που έχουν διαγνωστεί με πρώιμο στάδιο ΚΜ.³⁰⁹

Επιπλέον, οι αλλαγές στον τρόπο ζωής, συμπεριλαμβανομένης της διατροφής και της άσκησης, μπορούν να μειώσουν τις μακροπρόθεσμες παρενέργειες των πρωτοκόλλων θεραπείας και να προάγουν τη μακροπρόθεσμη συνολική υγεία μειώνοντας τις συννοσηρότητες (π.χ. παχυσαρκία, υπέρταση, υπερλιπιδαιμία και σακχαρώδη διαβήτη

Η τήρηση ενός υγιεινού τρόπου ζωής, συμπεριλαμβανομένης της διαχείρισης βάρους και της σωστής διατροφής επηρεάζει τόσο τον κίνδυνο εμφάνισης ΚΜ όσο και τα αποτελέσματα μετά τη διάγνωση. Κυρίως, η καθιστική ζωή και οι κακές διατροφικές συνήθειες, που χαρακτηρίζονται από υπερβολική πρόσληψη τροφών με υψηλή περιεκτικότητα σε θερμίδες, όπως πλούσιες σε ζάχαρη και κορεσμένα λιπαρά, καθώς και χαμηλή πρόσληψη υγιεινών τροφών που περιέχουν ω-3 λιπαρά οξέα, φυσικά αντιοξειδωτικά, φυτικές ίνες, τελικά θα οδηγήσουν σε παχυσαρκία. Μια τέτοια κατάσταση συμβάλλει στην αυξημένη φλεγμονή του λιπώδους ιστού, δημιουργώντας ένα ευνοϊκό μικροπεριβάλλον για

την ανάπτυξη και την πρόοδο του ΚΜ,³⁰⁸ καθώς αυξάνουν τα κυκλοφορούντα επίπεδα ενδογενών οιστρογόνων, αυξητικού παράγοντα που μοιάζει με ινσουλίνη (IGF)-1 και προφλεγμονώδεις κυτοκίνες. Αντίθετα, οι φυτικές ίνες, τα ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, οι βιταμίνες C και E, τα φρούτα και τα λαχανικά μπορεί να έχουν προστατευτικό ρόλο μειώνοντας το οξειδωτικό στρες και μειώνοντας τη χρόνια φλεγμονή.^{308,310}

Η μεγάλη κατανάλωση λαχανικών και φρούτων στη μεσογειακή διατροφή παρέχει σημαντικές ποσότητες τόσο πολυφαινολών όσο και φυτικών ινών, οι οποίες και οι δύο έχουν προταθεί για την πρόληψη της καρκινογένεσης.³⁰⁸

Ένας πιθανός μηχανισμός δράσης των πολυφαινολών έγκειται στην ικανότητά τους να εξουδετερώνουν το οξειδωτικό στρες και τη φλεγμονή. Επίσης, ορισμένες πολυφαινόλες έχει βρεθεί ότι ανταγωνίζονται τη σηματοδότηση των οιστρογόνων, είτε αναστέλλοντας την αρωματάση, η οποία είναι υπεύθυνη για τη σύνθεση οιστρογόνων, είτε δεσμεύοντας τον υποδοχέα ER, ρυθμίζοντας έτσι τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων. Μέσω ενός παρόμοιου μηχανισμού δράσης, οι φυτικές ίνες μπορούν να αποτρέψουν την καρκινογένεση δεσμεύοντας τα οιστρογόνα και μειώνοντας τα επίπεδά τους στον ορό ή βελτιώνοντας την ευαισθησία στην ινσουλίνη και μειώνοντας την αύξηση βάρους.^{308,311}

Αναλυτικότερα, παρακάτω αναφέρονται στοιχεία σε ορισμένες κατηγορίες τροφών που ενοχοποιούνται για την εμφάνιση καρκίνου μαστού, φυσικά όταν καταναλώνονται χωρίς να τηρούνται τα ενδεδειγμένα πρότυπα υγιεινής διατροφής.

Κόκκινο κρέας: Η κατανάλωση επεξεργασμένου κρέατος έχει συνδεθεί με 6% υψηλότερο κίνδυνο καρκίνου του μαστού, κυρίως σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ομοίως, 18% υψηλότερο κίνδυνο ορθοκολικού καρκίνου, 21% υψηλότερο κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου και 22% υψηλότερο κίνδυνο καρκίνου του ορθού.³¹²

Υπάρχουν αρκετές υποθέσεις που εξηγούν πώς η πρόσληψη κόκκινου κρέατος θα μπορούσε να προκαλέσει καρκινογένεση. Το κρέας έχει υψηλή περιεκτικότητα σε βιοδιαθέσιμο σίδηρο, ορμόνες που προωθούν την ανάπτυξη και χρησιμοποιούνται στη ζωική παραγωγή, καρκινογόνες ετεροκυκλικές αμίνες σχηματίζονται στο κρέας κατά το μαγείρεμα, και η ειδική περιεκτικότητα σε λιπαρά οξέα του κρέατος μπορούν να συμβάλουν στην ανάπτυξη του καρκίνου μαστού.^{313,314}

Παρόλα αυτά προηγούμενες μελέτες σχετικά με την κατανάλωση κόκκινου και επεξεργασμένου κρέατος με κίνδυνο καρκίνου του μαστού έχουν δημιουργήσει ασυνεπή αποτελέσματα. Ο Διεθνής Οργανισμός Έρευνας για τον Καρκίνο (IARC) κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η κατανάλωση κόκκινου κρέατος (μη επεξεργασμένο) ήταν πιθανή καρκινογόνος ουσία για τον άνθρωπο, ενώ το επεξεργασμένο κρέας ταξινομήθηκε ως «καρκινογόνο για τον άνθρωπο». Αυτή η ταξινόμηση βασίστηκε σε μεγάλο βαθμό στα στοιχεία για τους καρκίνους του παχέος εντέρου, του παγκρέατος και του προστάτη για το κόκκινο κρέας και τον καρκίνο του παχέος εντέρου για το επεξεργασμένο κρέας.³¹⁵

Χρησιμοποιώντας συγκεντρωτικά δεδομένα από οκτώ μελέτες κοόρτης, οι Missmer et al³¹⁶ παρατήρησαν μηδενική συσχέτιση της κατανάλωσης κόκκινου κρέατος και επεξεργασμένου κρέατος με τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Ωστόσο, σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση 14 μελετών, οι Guo et al. παρείχαν στοιχεία ότι η κατανάλωση κόκκινου κρέατος και επεξεργασμένου κρέατος συσχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο καρκίνου του μαστού.³¹⁷ Αντίθετα, οι Anderson et al. ανέφερε ότι μόνο το επεξεργασμένο κρέας μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού.³¹⁸

Επίσης, οι επιδημιολογικές μελέτες που αξιολογούν την πρόσληψη κόκκινου κρέατος και επεξεργασμένου κρέατος με κίνδυνο καρκίνου του μαστού με βάση την εμμηνοπαυσιακή κατάσταση είναι περιορισμένες και ασυνεπείς, με τις περισσότερες μελέτες να περιλαμβάνουν κυρίως μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.³¹⁹

Άλλες μελέτες ενοχοποιούν τον τρόπο μαγειρέματος. Σύμφωνα με αυτά τα αποτελέσματα, η μέθοδος μαγειρέματος, και όχι το ίδιο το κόκκινο κρέας, αντιπροσωπεύει μια πιθανή αιτία αύξησης του κινδύνου. Το μαγείρεμα σε υψηλή θερμοκρασία αυξάνει τον σχηματισμό δυνητικά προκαρκινογόνων ενώσεων, συμπεριλαμβανομένων των ετεροκυκλικών αμινών, των ενώσεων N-νιτροζο και των πολυ-αρωματικών υδρογονανθράκων.^{308,320} Αν και δεν υπάρχουν οριστικά στοιχεία, σύμφωνα με το WCRF/AICR 2018, κοινές συστάσεις είναι να μην αποφεύγεται εντελώς η κατανάλωση κρέατος, αλλά αντίθετα, να περιοριστεί η κατανάλωση κόκκινου κρέατος σε περίπου τρεις ή λιγότερες μερίδες την εβδομάδα.³⁰⁸

Διαιτητικό Λίπος: Τόσο τα διαιτητικά λίπη όσο και η παχυσαρκία επηρεάζουν διάφορες επιγενετικές υπογραφές που σχετίζονται με τον ΚΜ. Εν

τούτοις, τα αποτελέσματα από επιδημιολογικές μελέτες σχετικά με τη συσχέτιση μεταξύ της επίπτωσης ΚΜ και της υψηλότερης κατανάλωσης διαιτητικών λιπαρών οξέων είναι αντικρουόμενα.³²¹

Ο ρόλος του διατροφικού λίπους αλλά και του τύπου του λίπους που καταναλώνεται συμβάλλει στη συχνότητα εμφάνισης ΚΜ και έχει μελετηθεί σε μια από τις μεγαλύτερες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες που υλοποιήθηκαν στις Ηνωμένες Πολιτείες, τη Δοκιμή Τροποποίησης Διατροφής της Πρωτοβουλίας για την Υγεία των Γυναίκων (WHI), τα αποτελέσματα της οποίας έδειξαν ότι μια δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο ανάπτυξης ΚΜ κατά περίπου 9%, σε μια περίοδο παρακολούθησης 8,1 ετών. Ωστόσο, η εκτιμώμενη μείωση του κινδύνου δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Οι δευτερεύουσες αναλύσεις υποδεικνύουν μεγαλύτερη μείωση του κινδύνου μεταξύ των γυναικών που συμμετείχαν στη δοκιμή με συνήθη δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά κατά την έναρξη.³²² Επιπλέον, ο τύπος του διατροφικού λίπους που καταναλώνεται, καθώς και η κατάσταση της εμμηνόπαυσης, μπορεί επίσης να επηρεάσουν τον κίνδυνο. Μια μελέτη μετα-ανάλυσης βρήκε υψηλότερο κίνδυνο ΚΜ σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που κατανάλωναν δίαιτες υψηλές σε ολικά λιπαρά και πολυακόρεστα λίπη. Αντίθετα, το διαιτητικό λίπος φαίνεται να έχει προστατευτικά αποτελέσματα σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.³²³

Μια συστηματική ανασκόπηση ανέφερε ότι η υψηλή πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας από ΚΜ και από κάθε αιτία, ενώ η πρόσληψη ω-3 λιπαρών συσχετίζεται αντιστρόφως με τη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες.³²⁴ Τα διαιτητικά λίπη μπορούν να επηρεάσουν τη διαδικασία της καρκινογένεσης διαμορφώνοντας τους ενδοκυτταρικούς καταρράκτες σηματοδότησης. Επιπλέον, ο συσσωρευμένος λιπώδης ιστός μπορεί να οδηγήσει σε μεταβολικό σύνδρομο και ογκογένεση, μέσω οδών που περιλαμβάνουν ινσουλίνη και IGF-1.^{308,325}

Γαλακτοκομικά προϊόντα: Πρόσφατες προοπτικές μελέτες κοόρτης υποστηρίζουν τη συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης αγελαδινού γάλακτος και του κινδύνου α-θετικού υποδοχέα οιστρογόνων (ER⁺) καρκίνου μαστού. Το γάλα είναι ένα σύνθετο βιολογικό υγρό που αυξάνει τον συστηματικό αυξητικό παράγοντα 1 που μοιάζει με ινσουλίνη (IGF-1), τη σηματοδότηση της ινσουλίνης και των οιστρογόνων και τους αλληλεπιδρώντες ορμονικούς προαγωγείς του ΚΜ. Ο επιπολασμός του ΚΜ είναι υψηλός στις βιομηχανικές χώρες, όπου το αγελαδινό

γάλα και η κατανάλωση γαλακτοκομικών αποτελούν κύρια διατροφικά συστατικά. Από το 1947 έως το 1997, το τυποποιημένο για την ηλικία ποσοστό θνησιμότητας του καρκίνου μαστού στην Ιαπωνία αυξήθηκε περίπου 2 φορές και η αντίστοιχη πρόσληψη γάλακτος αυξήθηκε 20 φορές.³²⁶

Τα γαλακτοκομικά προϊόντα περιέχουν ένα μείγμα συστατικών (κορεσμένα λίπη, ασβέστιο, βιταμίνη D, βουτυρικό, λακτοφερρίνη και συζευγμένο λινολεϊκό οξύ) που πιθανώς επηρεάζει τον κίνδυνο ΚΜ προς αντίθετες κατευθύνσεις. Με συνέπεια, οι επιδημιολογικές μελέτες έχουν παράγει αντιφατικά αποτελέσματα, αναφέροντας τόσο αντίστροφες όσο και θετικές συσχετίσεις. Οι διαφορές στα αποτελέσματα αυτών των ερευνών μπορεί να οφείλονται εν μέρει σε διαφορές στην κατανάλωση γαλακτοκομικών μεταξύ διαφορετικών μελετών.³⁰⁸ Αντίθετα, μια άλλη μετα-ανάλυση 18 προοπτικών μελετών κοόρτης, που αφορούσε 24.187 περιπτώσεις και 1.063.471 συμμετέχοντες, κυρίως από τις Ηνωμένες Πολιτείες και την Ευρώπη, έδειξε ότι η αυξημένη κατανάλωση συνολικών γαλακτοκομικών τροφίμων, αλλά όχι γάλακτος, μπορεί να σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο. Όπως υποδεικνύεται από αναλύσεις υποομάδας, οι συσχετίσεις ήταν πιο εμφανείς στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και στην πρόσληψη γαλακτοκομικών με χαμηλά λιπαρά.³²⁷ Αυτά τα ευρήματα έχουν επιβεβαιωθεί από τους Zang et al.³²⁸ που βρήκαν μια σημαντική σχέση εξαρτώμενης από τη δόση, τον χρόνο και τον τύπο γαλακτοκομικών μεταξύ της κατανάλωσης γαλακτοκομικών τροφίμων και της ανάπτυξης ΚΜ. Περαιτέρω αναλύσεις υποομάδων αποκάλυψαν ότι η κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων που έχουν υποστεί ζύμωση, γιαουρτιού ή γαλακτοκομικών προϊόντων χαμηλών λιπαρών σχετίζεται αντιστρόφως με την ανάπτυξη ΚΜ μόνο σε Αμερικανίδες, μετά από παρακολούθηση >10 ετών.

Η προστατευτική δράση μπορεί να εξηγηθεί με τις αντικαρκινογόνες ιδιότητες πολλών ενώσεων που υπάρχουν στα γαλακτοκομικά προϊόντα. Ειδικότερα, τόσο *in vitro* όσο και μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι η βιταμίνη D αναστέλλει την ανάπτυξη ΚΜ και ότι η διατροφική της αύξηση μειώνει την ανάπτυξη πειραματικού όγκου του μαστού. Αντίστοιχα, οι υψηλές προσλήψεις ασβεστίου και βιταμίνης D σχετίζονται μέτρια με χαμηλότερο κίνδυνο ΚΜ, ιδιαίτερα σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Ωστόσο, τα γαλακτοκομικά προϊόντα περιέχουν επίσης κορεσμένα λιπαρά οξέα, ενδογενή IGF-1, που έχει αποδειχθεί ότι προάγει την ανάπτυξη ΚΜ και διάφορες προσμείξεις, όπως δυνητικά καρκινογόνα φυτοφάρμακα, που μπορεί να αυξήσουν τη συχνότητα εμφάνισης ΚΜ.³⁰⁸

Τελικά, λόγω της πολύπλοκης σύνθεσής τους, δεν έχει προταθεί σαφής μηχανισμός δράσης που να εξηγεί τη συμβολή των γαλακτοκομικών προϊόντων στη συχνότητα εμφάνισης ΚΜ. Τα γαλακτοκομικά προϊόντα είναι πλούσια σε ασβέστιο, βιταμίνη D και συζευγμένο λινολεϊκό οξύ, τα οποία επηρεάζουν τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των κυττάρων και μπορούν να αναστείλουν την ανάπτυξη όγκου. Αντίθετα, μεγάλες ποσότητες λιπών, κορεσμένων λιπαρών και δυνητικά καρκινογόνων ουσιών (ζιζανιοκτόνα, μεταβολίτες οιστρογόνων και αυξητικοί παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των αυξητικών παραγόντων-1 (IGF-1)) στα γαλακτοκομικά προϊόντα αυξάνουν τον κίνδυνο για ΚΜ.³²⁹

Αντίθετα, το ασβέστιο των γαλακτοκομικών μπορεί να έχει αντιπολλαπλασιαστικές ιδιότητες μειώνοντας την ικανότητα των κυκλοφορούντων λιπιδίων να επάγουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Η βιταμίνη D αποδείχθηκε ότι διακόπτει την ινσουλίνη και τον IGF-1 και μειώνει την καρκινογένεση. Η ινσουλίνη διεγείρει την αύξηση του ελεύθερου IGF-1, ο οποίος μπορεί να προάγει την εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου και την αγγειογένεση και έχει αντι-αποπτωτικές ιδιότητες. Το συζευγμένο λινολεϊκό οξύ (CLA) είναι ένα μείγμα τοπικών και γεωμετρικών ισομερών του λινολεϊκού οξέος, τα οποία προέρχονται κυρίως από γαλακτοκομικά προϊόντα (60%) και προϊόντα βόειου κρέατος (32%). Έχει αντικαρκινική δράση σε πειράματα σε ζώα και είναι ένα αποτελεσματικό αντικαρκινικό φάρμακο με κυτταροτοξικές επιδράσεις στα καρκινικά κύτταρα του μαστού, δυνητικά αναστέλλοντας τις οδούς κυκλοοξυγενάσης-2 ή λιποξυγενάσης ή επάγοντας την έκφραση αποπτωτικών γονιδίων.³²⁹

Ομοίως, τα γαλακτοκομικά προϊόντα που έχουν υποστεί ζύμωση, όπως το γιαούρτι και το τυρί, έχουν ανώτερη θρεπτική αξία σε σχέση με το μη ζυμωμένο γάλα λόγω των υψηλών συγκεντρώσεών τους σε ευεργετικά βακτήρια, ασβέστιο, ριβοφλαβίνη, βιταμίνη B6 και βιταμίνη B12. Μελέτες έχουν δείξει ότι το προβιοτικό *Lactobacillus acidophilus*, που υπάρχει στο γιαούρτι, ρυθμίζει τις ανοσολογικές αποκρίσεις έναντι του ΚΜ σε μοντέλα ποντικών. Με την αύξηση της ηλικίας, το έντερο εμφανίζει μειωμένα επίπεδα *bifidobacteria* με αντικαρκινικά αποτελέσματα, τα οποία επιτρέπουν στα βακτήρια που παράγουν ανάπτυξη όγκου που προκαλείται από τοξίνες να ευδοκιμήσουν, έτσι ώστε οι πληθυσμοί μετά την εμμηνοπαυση να έχουν χαμηλότερα επίπεδα εντερικών προβιοτικών από τους προεμμηνοπαυσιακούς πληθυσμούς.³³⁰

Όπως προαναφέρθηκε, εκτός από τα γαλακτοκομικά προϊόντα που έχουν υποστεί ζύμωση και μπορούν να παρέχουν προβιοτικά για τη συμπλήρωση και την εξισορρόπηση της μικροβιακής κοινότητας του εντέρου, μειώνοντας έτσι τον κίνδυνο καρκίνου, επιπλέον, η ποσότητα IGF-I, που μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ΚΜ, μειώνεται σημαντικά σε επεξεργασμένα θερμικά επεξεργασμένα ή ζυμωμένα γαλακτοκομικά προϊόντα. Σε συνδυασμό με τους παραπάνω μηχανισμούς, μπορεί να εξηγηθεί ότι η κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων που έχουν υποστεί ζύμωση μπορεί να μειώσει τη συχνότητα ΚΜ στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Υπάρχουν δύο πιθανοί λόγοι για την επιβλαβή επίδραση των γαλακτοκομικών προϊόντων υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά στον γυναικείο ΚΜ. Η πρώτη εξήγηση είναι ότι τα γαλακτοκομικά προϊόντα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά προκαλούν άμεσα ΚΜ. Πειράματα σε ζώα βρήκαν ότι μια δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά αυξάνει τον πολλαπλασιασμό των μαστικών επιθηλιακών κυττάρων, ιδιαίτερα τον «ορμονικά καθοδηγούμενο» υπερπολλαπλασιασμό κατά την ανάπτυξη και ανάπτυξη των μαστικών αδένων σε νεαρά ζώα, ενισχύοντας την προαγωγή της χημικά επαγόμενης καρκινογένεσης των μαστών και αυξάνοντας τον κίνδυνο ΚΜ στην ενήλικη ζωή. Η δεύτερη εξήγηση είναι ότι η κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά οδηγεί σε παχυσαρκία και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, αυξάνοντας έτσι τον κίνδυνο καρκίνου. Συγκεκριμένα, ο ΚΜ συνδέεται πιο έντονα με την παχυσαρκία από άλλους καρκίνους. Τα παχύσαρκα άτομα έχουν επίσης μεταβολικό σύνδρομο, το οποίο αυξάνει τον κίνδυνο T2D. Η παχυσαρκία και η T2D έχουν ως αποτέλεσμα υπερινσουλιναίμια, αυξημένο αυξητικό παράγοντα παρόμοιο με ινσουλίνη, υπεργλυκαιμία, δυσλιπιδαιμία, αυξημένες λιποκινήσεις και αυξημένες φλεγμονώδεις αλλαγές που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο καρκίνου μέσω διαφόρων μηχανισμών.³³¹

Υδατάνθρακες και Γλυκαιμικός Δείκτης: Τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης συνολικών υδατανθράκων ή συγκεκριμένων τύπων υδατανθράκων, του γλυκαιμικού δείκτη (GI) και του γλυκαιμικού φορτίου (GL) και του κινδύνου ΚΜ είναι αντιφατικά και ασαφή. Το GL είναι ο ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας της μεταγευματικής γλυκαιμίας και της ανταπόκρισης στην ινσουλίνη από τον GI.³⁰⁸

Στη μελέτη των Pishdad S et al,³³² η διαιτητική πρόσληψη θερμίδων και η συνολική πρόσληψη υδατανθράκων (CHO) συνδέθηκε με τον ΚΜ και ειδικά η απλή ζάχαρη, η σακχαρόζη, η μαλτόζη και η φρουκτόζη συσχετίστηκαν θετικά με το ΚΜ. Σε άλλη μελέτη η υψηλή συνολική πρόσληψη ζάχαρης, ειδικά η πρόσθετη ζάχαρη, η σακχαρόζη και η φρουκτόζη, καθώς και το CHO από χυμό φρούτων μετά από διάγνωση BC, συσχετίστηκαν επίσης με χειρότερη πρόγνωση.³³³

Παρ' όλο που οι δίαιτες με υψηλό γλυκαιμικό δείκτη (GI) και γλυκαιμικό φορτίο (GL) έχουν μελετηθεί εκτενώς σε σχέση με την ανάπτυξη του ΚΜ, με αντικρουόμενα αποτελέσματα λόγω της έρευνας σε διαφορετικούς και ετερογενείς πληθυσμούς, εν τούτοις, οι περισσότερες έρευνες υποστηρίζουν ότι τα διατροφικά πρότυπα υψηλού GI και GL σχετίζονται με την ανάπτυξη και την πρόγνωση του ΚΜ. Ορισμένες μελέτες έχουν εντοπίσει μόνο το GI ή το GL ως καλύτερο συσχετισμό με τον κίνδυνο ΚΜ σε διαφορετικές υποομάδες γυναικών.

Σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, αρκετές μελέτες έχουν δείξει σημαντική συσχέτιση των δεικτών GI και GL με τον κίνδυνο ΚΜ σε υπέρβαρες, αδύνατες (ΔΜΣ <25) ή ανεξαρτήτως ΔΜΣ προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, καθώς και σε άτομα με χαμηλά επίπεδα σωματικής δραστηριότητας.³³⁴

Η ασάφεια της σχέσης και τα αντικρουόμενα αποτελέσματα αναφορικά με τη σχέση υδατανθράκων και ΚΜ φαίνεται και από διάφορες σχετικά πρόσφατες μελέτες, όπως με αυτή των Sasanfar et al, όπου βρέθηκε συσχέτιση μόνο του GI με αυξημένο κίνδυνο ΚΜ.³³⁵

Η μελέτη των Woo et al. στην οποία εξετάστηκε η κατάσταση του ορμονικού υποδοχέα, αναφέρει αυτή τη συσχέτιση για τον τύπο ER+ ή PR+³³⁶ Στη μελέτη των Amadou et al.³³⁷ δεν βρέθηκε συσχέτιση του κινδύνου BC με το GI και το GL, αλλά ισχυρή συσχέτιση με τη συνολική πρόσληψη CHO σε υπέρβαρες προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Μια αναδρομική μελέτη σχετικά με τις διατροφικές συνήθειες κατά την εφηβεία ανακάλυψε ότι ένα υψηλότερο διατροφικό GI συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο ΚΜ αργότερα στη ζωή.³³⁴

Όσον αφορά το CHO, η υψηλότερης ποιότητας πρόσληψη CHO σχετιζόταν με χαμηλότερο κίνδυνο BC σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.³³⁸

Οι Peppas M et al³³⁴ αναφέρουν ότι παρά τη θετική συσχέτιση που σημειώθηκε από μεγάλο αριθμό μελετών, ορισμένες μελέτες δείχνουν ότι δεν υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ της GL ή του GI και του κινδύνου για ΚΜ σε

προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ή ανεξάρτητα από την εμμηνοπαυσιακή κατάσταση.

Οι De Cicco P et al³⁰⁸, μετά από τη μελέτη της υπάρχουσας σχετικής βιβλιογραφίας καταλήγουν στο συμπέρασμα, ότι η θετική συσχέτιση μεταξύ του κινδύνου GL και ER⁻KM σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες μπορεί να οφείλεται σε αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης στον ορό μετά από κατανάλωση υδατανθράκων. Στην πραγματικότητα, η ινσουλίνη ενισχύει τα επίπεδα της αυξητικής ορμόνης (GH) και, με τη σειρά της, τη σύνθεση του IGF-1, η οποία έχει μιτογόνα και αντιαποπτωτικά αποτελέσματα στα καρκινικά κύτταρα του μαστού. Ωστόσο, ακόμα κι αν φαίνεται να μην υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης υδατανθράκων, του GI ή του GL και του συνολικού κινδύνου KM, συνιστάται ο γλυκαιμικός έλεγχος.

Αλκοόλ: Η πρώτη δημοσιευμένη διερευνητική μελέτη για την καρκινογόνο δράση του αλκοόλ χρονολογείται από τις αρχές του εικοστού αιώνα, όταν αναφέρθηκε υπερβολική θνησιμότητα από καρκίνο λόγω κατανάλωσης αλκοόλ. Στον απόηχο των συσσωρευμένων στοιχείων για την καρκινογένεση του αλκοόλ το 1988 ο Διεθνής Οργανισμός Έρευνας για τον Καρκίνο (IARC) κατέταξε το αλκοόλ μεταξύ των καρκινογόνων για τη στοματική κοιλότητα και τον φάρυγγα, τον οισοφάγο, το ήπαρ και τον λάρυγγα. Στη συνέχεια, λαμβάνοντας υπόψη τα συγκεντρωτικά δεδομένα για μια σύνδεση μεταξύ αλκοόλ και καρκίνου του παχέος εντέρου και του γυναικείου μαστού, αυτές οι δύο τοποθεσίες προστέθηκαν στην παραπάνω λίστα το 2010.³³⁹

Η κατανάλωση αλκοόλ είναι ένας καθιερωμένος, τροποποιήσιμος παράγοντας κινδύνου για καρκίνο του μαστού σε όλες τις γυναίκες, με εκτιμώμενη αύξηση 5%-9% στον κίνδυνο ανά ποτό την ημέρα. Επιπλέον, μελέτες κοόρτης έχουν βρει αποδεικτικά στοιχεία που συνδέουν την πρόσληψη αλκοόλ με διαφορετικούς υποτύπους καρκίνου του μαστού, ιδιαίτερα με θετικούς υποδοχείς οιστρογόνων/θετικούς υποδοχείς προγεστερόνης όγκους σε σύγκριση με άλλους υποτύπους. Επιπλέον, πρόσφατες δημοσιεύσεις έδωσαν περισσότερες ενδείξεις ότι η κατανάλωση αλκοολούχων ποτών σχετίζεται αιτιολογικά με τον καρκίνο του μαστού, ακόμη και σε χαμηλά έως μέτρια επίπεδα κατανάλωσης.³⁴⁰

Η κατανάλωση αλκοόλ είναι η μεταβλητή που σχετίζεται πιο σταθερά με την έναρξη του KM και τη συνολική θνησιμότητα. Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι η πρόσληψη αλκοόλ, ανεξάρτητα από τον τύπο του αλκοολούχου ποτού που

καταναλώνεται και η κατάσταση της εμμηνόπαυσης συνδέονται σταθερά με αυξημένο κίνδυνο ΚΜ. Συγκεκριμένα, μια μετα-ανάλυση δόσης-απόκρισης για 4.227 προεμμηνόπαυσιακές και 35.221 μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες έδειξε ότι για κάθε 10 g αιθανόλης που καταναλώνονταν την ημέρα, υπήρχε σχετιζόμενος στατιστικά σημαντικός αυξημένος κίνδυνος περίπου 5 και 9%, αντίστοιχα.³⁰⁸

Μια τέτοια θετική συσχέτιση μπορεί να σχετίζεται με την ικανότητα της αιθανόλης να προάγει την επιθηλιακή-μεσεγχυματική μετάβαση, την ανάπτυξη όγκου και τον σχηματισμό μεταστάσεων. Η αιθανόλη έχει επίσης αποδειχθεί ότι αυξάνει τις συγκεντρώσεις οιστρογόνων μέσω αρκετών μηχανισμών.^{608,341,342,343}

Οι βαρείς καταναλωτές αλκοόλ συνήθως δείχνουν ανεπαρκή πρόσληψη πολλών απαραίτητων θρεπτικών συστατικών, συμπεριλαμβανομένου του φυλλικού οξέος, το οποίο είναι ζωτικής σημασίας για τη σύνθεση και την επισκευή του DNA, διατηρώντας έτσι τη γονιδιωματική σταθερότητα.³⁰⁸

Οι Seitz HK et al.³⁴⁴ στα αποτελέσματα της μελέτης τους αναφέρουν ότι υπάρχει σημαντική αύξηση της τάξης του 4% στον κίνδυνο καρκίνου του μαστού ήδη σε λήψεις έως και ενός αλκοολούχου ποτού/ημέρα. Η μεγάλη κατανάλωση αλκοόλ, που ορίζεται ως τρία ή περισσότερα ποτά/ημέρα, σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο κατά 40-50%. Αυτό μεταφράζεται σε έως και 5% των καρκίνων του μαστού που αποδίδονται στο αλκοόλ στη Βόρεια Ευρώπη και τη Βόρεια Αμερική για συνολικά περίπου 50.000 περιπτώσεις καρκίνου του μαστού που αποδίδονται στο αλκοόλ παγκοσμίως. Έως και 1-2% των καρκίνων του μαστού στην Ευρώπη και τη Βόρεια Αμερική αποδίδονται μόνο στην ελαφριά κατανάλωση αλκοόλ, δεδομένου του μεγαλύτερου επιπολασμού στους περισσότερους γυναικείους πληθυσμούς σε σύγκριση με τη μεγάλη κατανάλωση αλκοόλ. Το αλκοόλ αυξάνει τα επίπεδα οιστρογόνων και τα οιστρογόνα μπορεί να ασκήσουν την καρκινογόνο δράση τους στον ιστό του μαστού είτε μέσω του ER είτε απευθείας. Άλλοι μηχανισμοί μπορεί να περιλαμβάνουν ακεταλδεϋδη, οξειδωτικό στρες, επιγενετικές αλλαγές λόγω διαταραγμένης μεταφοράς μεθυλίου και μειωμένες συγκεντρώσεις ρετινοϊκού οξέος που σχετίζονται με έναν αλλοιωμένο κυτταρικό κύκλο. Οι ίδιοι ερευνητές αναφέρουν ως συμπέρασμα ότι οι γυναίκες δεν πρέπει να υπερβαίνουν το ένα ποτό/ημέρα και οι γυναίκες με αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του μαστού θα πρέπει να αποφεύγουν το αλκοόλ ή να καταναλώνουν αλκοόλ μόνο περιστασιακά.³⁴⁵

Κάπνισμα: Η συσχέτιση μεταξύ καρκίνου του μαστού και καπνίσματος υπήρξε αμφιλεγόμενη. Αρκετές μελέτες κοόρτης που δημοσιεύθηκαν τη δεκαετία του 1990 βρήκαν λίγα στοιχεία για αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού και οι ανασκοπήσεις μελετών που δημοσιεύθηκαν στις αρχές της δεκαετίας του 2000 ανέφεραν ότι η συσχέτιση ήταν ασαφής. Το 2009, η канаδική ομάδα εμπειρογνομόνων για τον καπνό του καπνού και τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το ενεργό κάπνισμα και ο καρκίνος του μαστού συνάδουν με την αιτιότητα. Η ίδια ομάδα κατέληξε επίσης στο συμπέρασμα ότι υπάρχει συνέπεια μεταξύ της έκθεσης στο παθητικό κάπνισμα και του προεμμηνοπαυσιακού καρκίνου του μαστού.³⁴⁶

Επιπλέον, ο Διεθνής Οργανισμός Έρευνας για τον Καρκίνο (IARC) συνεδρίασε για να επανεκτιμήσει τις επιπτώσεις του καπνού του τσιγάρου σε διάφορους καρκίνους, αναθεωρώντας περισσότερες από 150 επιδημιολογικές μελέτες και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι υπάρχουν στοιχεία, αν και περιορισμένα, για την καρκινογένεση του καπνού στον καρκίνο του μαστού.³⁴⁷

Το χρόνια κάπνισμα αποτελεί πρωταρχικό παράγοντα κινδύνου για καρκίνο του μαστού λόγω της παρουσίας διαφόρων τοξινών και καρκινογόνων ουσιών στα προϊόντα καπνού. Η νικοτίνη είναι το κύριο εθιστικό συστατικό των προϊόντων καπνού και έχει αποδειχθεί ότι προάγει τον πολλαπλασιασμό και τις μεταστάσεις των καρκινικών κυττάρων του μαστού. Η νικοτίνη ενεργοποιεί τους υποδοχείς νικοτινικής ακετυλοχολίνης (nAChRs) που εκφράζονται σε καρκινικές κυτταρικές σειρές.³⁴⁸

Πειράματα σε ζώα και μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι ενώσεις που βρίσκονται στον καπνό του τσιγάρου, όπως οι πολυκυκλικοί υδρογονάνθρακες, οι αρωματικές αμίνες και οι N-νιτροζαμίνες, μπορεί να προκαλέσουν όγκους του μαστού. Τα ευρήματα των ειδικών για το κάπνισμα προϊόντων προσθήκης DNA και μεταλλάξεων του γονιδίου p53 στον ιστό του μαστού των καπνιστών υποστηρίζουν επίσης τη βιολογική αληθοφάνεια μιας θετικής συσχέτισης μεταξύ του καπνίσματος και του καρκίνου του μαστού, όπως και η ανίχνευση καρκινογόνου δραστηριότητας στο υγρό του μαστού. Ωστόσο, οι επιδημιολογικές μελέτες που διεξήχθησαν τις τελευταίες δεκαετίες έχουν δείξει ποικίλα θετικές, αντίστροφες ή μηδενικές συσχετίσεις.³⁴⁹

Η μελέτη των Luo et al βρήκε 9% αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού μεταξύ πρώην καπνιστών και μη καπνιστών. Αυτός ο κίνδυνος ήταν ακόμη

μεγαλύτερος στο 16% για τους σημερινούς καπνιστές.³⁵⁰ Εκτός από την εξέταση του καπνίσματος μόνο, αρκετές μελέτες κοόρτης έχουν εντοπίσει παράγοντες κινδύνου που αφορούν συγκεκριμένες συνήθειες του καπνίσματος, οι οποίοι περιλαμβάνουν τη διάρκεια του καπνίσματος, τον αριθμό των τσιγάρων που καπνίστηκαν, την ηλικία κατά την έναρξη και τα έτη διακοπής. Οι Xue et al διαπίστωσαν ότι η συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού είναι αυξημένη σε καπνιστές έναντι μη καπνιστών (αναλογία κινδύνου [HR] 1,07, 95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI]) όταν προσαρμόστηκε για διάφορους παράγοντες, όπως ηλικία, οικογενειακό ιστορικό, ηλικία εμμηναρχής, δείκτη μάζας σώματος, χρήση από του στόματος αντισυλληπτικών, ιστορικό καλοήθους νόσου του μαστού, κατανάλωση αλκοόλ, παθητικό κάπνισμα και ηλικία κατά την πρώτη γέννηση. Ωστόσο, η μελέτη ανέφερε συγκρίσιμα HR μεταξύ παλαιότερων και σημερινών καπνιστών (HR 1,09 έναντι 1,06, 95% CI), υποδηλώνοντας ότι η διακοπή είχε μικρή επίδραση μετά το μακροχρόνιο κάπνισμα. Μια ελαφρά αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης παρατηρήθηκε με κάθε αύξηση κατά 20 πακέτα-έτη και αυξήθηκε ο HR για τη διάρκεια, την ποσότητα και την ηλικία έναρξης του καπνίσματος. Ο HR ήταν αυξημένος για εκείνες τις γυναίκες που κάπνιζαν 25 ή περισσότερα τσιγάρα την ημέρα (HR 1,14, 95% CI), κάπνιζαν 20 χρόνια ή περισσότερο (HR 1,07, 95% CI) και/ή άρχισαν να καπνίζουν πριν από τα 17 έτη ηλικία (HR 1,07, 95% CI).³⁵¹ Προς υποστήριξη, μια άλλη πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι το κάπνισμα 40 ή περισσότερων τσιγάρων την ημέρα είχε την ισχυρότερη σχέση με τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού (HR 1,17, 95% CI).³⁵² Ωστόσο, μια πρόσφατη συγκεντρωτική ανάλυση από τους Gaudet et al, η οποία περιελάμβανε 934.681 συμμετέχοντες, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι υπήρχε 18% υψηλότερος κίνδυνος καρκίνου του μαστού για τις γυναίκες που κάπνιζαν για >10 χρόνια πριν από την πρώτη γέννηση.³⁵²

Αρκετοί μηχανισμοί έχουν προταθεί για την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού που προκαλείται από τον καπνό του τσιγάρου. Οι καρκινογόνες ουσίες που βρίσκονται στον καπνό του τσιγάρου έχουν προκαλέσει όγκους του μαστού σε τρωκτικά, όπως το βενζο(α)πυρένιο, το ισοπρένιο και το οξειδίο του αιθυλενίου.³⁵³

Έχουν επίσης αναφερθεί μηχανισμοί που προκαλούνται από το κάπνισμα που υποκρύπτουν την εξέλιξη και τη μετάσταση του όγκου. Σημαντικές μελέτες έχουν εντοπίσει αυξημένη κινητικότητα και μετάβαση από επιθηλιακό σε μεσεγχυματικό (EMT) σε κύτταρα όγκου του μαστού που εκτίθενται στον καπνό του τσιγάρου. Οι Di Cello et al έδειξαν ότι τόσο τα φυσιολογικά καρκινικά κύτταρα

του μαστού όσο και του μαστού απέκτησαν μορφολογία ινοβλαστοειδούς όταν εκτέθηκαν στον καπνό του τσιγάρου. Όταν εισήχθησαν σε ποντίκια φυσιολογικά επιθηλιακά κύτταρα του μαστού που είχαν υποστεί αγωγή με εκχύλισμα καπνού τσιγάρου (CSE), αυτά έδειξαν καλύτερη επιβίωση και αποικισμό των μαστικών αγωγών. Κύτταρα όγκου μαστού MCF-7 που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με CSE εγχύθηκαν στο μαστικό επίθεμα ποντικών και παρατηρήθηκε μετάσταση στον πνεύμονα όλων των ποντικών έναντι καμίας μετάστασης σε ποντίκια στα οποία έγινε ένεση με κύτταρα MCF-7 χωρίς θεραπεία, υποδηλώνοντας ότι ο καπνός του τσιγάρου προάγει την εισβολή.³⁵⁴

Παρά το πρόσφατο ενδιαφέρον για τον καρκίνο του μαστού που προκαλείται από τον καπνό του τσιγάρου, οι μελέτες κοόρτης έχουν δώσει περίπλοκα αποτελέσματα και οι βασικές εργαστηριακές μελέτες βρίσκονται ακόμη σε εξέλιξη. Οι παραλλαγές στον τρόπο ζωής του καπνιστή, συμπεριλαμβανομένου του αριθμού των χρονοπακέτων, της ηλικίας έναρξης, των προ υπαρχουσών συνθηκών, της χρήσης αλκοόλ και των γενετικών διαφορών, συνέβαλαν σε επιπλοκές κατά τη διεξαγωγή μελετών σε ανθρώπους. Η μελλοντική έρευνα θα πρέπει να στοχεύει σε in vivo μελέτες που θα μπορούσαν να εξηγήσουν τον μεγάλο αριθμό χρονοπακέτων ενός έτους που απαιτείται για την ογκογένεση του μαστού που προέρχεται από τον καπνό του τσιγάρου, τη μετάσταση και τη θνησιμότητα, καθώς και τον έλεγχο των παραλλαγών στις συνήθειες του τρόπου ζωής.

Από τα παραπάνω μπορούμε να συμπεράνουμε ότι το μακροχρόνιο κάπνισμα τσιγάρων παρέχει σαφή κίνδυνο για καρκίνο του μαστού και επιδείνωση της νόσου. Αρκετές μελέτες κοόρτης έχουν δείξει ότι η μεγαλύτερη διάρκεια, η αυξημένη ποσότητα και η ηλικία έναρξης του καπνίσματος σχετίζονται με υψηλό κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Εργαστηριακή έρευνα έχει δείξει την επίδραση των συστατικών του καπνού του τσιγάρου σε φυσιολογικά επιθηλιακά κύτταρα του μαστού, τα οποία περιλαμβάνουν αυξημένη κινητικότητα, επιβίωση, αποικισμό και μετάβαση σε μεσεγχυματικό φαινότυπο. Μελέτες σε ανθρώπους καπνιστές έχουν εντοπίσει γονιδιακούς πολυμορφισμούς όπως το NAT2, που μπορεί να ενέχουν υψηλότερο κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Συνολικά, ο καπνός του τσιγάρου μπορεί να θεωρηθεί σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη και εξέλιξη του καρκίνου του μαστού.³⁵⁵

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΣΧΕΣΗΣ ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑΣ, ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ, ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΩΝ ΣΥΝΗΘΕΙΩΝ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Ο καρκίνος του μαστού είναι ο πιο συχνός καρκίνος στις γυναίκες παγκοσμίως, με περίπου 2,3 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις κάθε χρόνο, και αποτελεί επίσης την κύρια αιτία θνησιμότητας που σχετίζεται με τον καρκίνο, παγκοσμίως.^{356,357} Κατά τη διάρκεια των τελευταίων τεσσάρων δεκαετιών, ο επιπολασμός του καρκίνου του μαστού αυξάνεται σταθερά και αναμένεται να αυξηθεί περαιτέρω, γεγονός που αποδίδεται κυρίως στη γήρανση του πληθυσμού στην Ευρώπη.^{1,46,356} Μεταξύ 40 ευρωπαϊκών χωρών το 2018, ο καρκίνος του μαστού ήταν η κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο στις γυναίκες (138.000, 16,2% των 850.000 θανάτων από καρκίνο).³ Πρόσφατα, ο καρκίνος του μαστού εκτιμάται ότι θα αντιπροσωπεύει το ένα τρίτο όλων των νέων διαγνώσεων καρκίνου στις Αμερικανίδες.³⁵⁸

ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η διερεύνηση της σχέσης της δυσλιπιδαιμίας, των διατροφικών συνηθειών και της παχυσαρκίας με τον καρκίνο μαστού και το είδος αυτού σε προ και μετα-εμμηνόπαυσιακές γυναίκες

ΥΠΟΘΕΣΕΙΣ

H₀. Η δυσλιπιδαιμία, η παχυσαρκία και οι διατροφικές συνήθειες δεν αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση καρκίνου μαστού.

H₁. Η δυσλιπιδαιμία, η παχυσαρκία και οι διατροφικές συνήθειες αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση καρκίνου μαστού

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Δείγμα της μελέτης

Το δείγμα της μελέτης αποτέλεσαν 501 προεμμηνόπαυσιακές και μεταεμμηνόπαυσιακές γυναίκες με καρκίνο μαστού που νοσηλεύονταν ή και παρακολουθούνταν στο Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ», στο Γ.Α.Ο.Ν.Α. «Ο ΑΓΙΟΣ ΣΑΒΒΑΣ» καθώς και στο Γ.Ν.Α. «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ»

Κριτήρια επιλογής του δείγματος

- Όλες οι γυναίκες του δείγματος να πάσχουν από καρκίνο μαστού
- Ο καρκίνος στον μαστό να είναι πρωτοπαθής
- Τα στοιχεία να συλλέγονται αμέσως μετά τη διάγνωση και πριν την έναρξη της χημειοθεραπείας ή της χειρουργικής επέμβασης
- Όλες οι συμμετέχουσες να κατανοούν και να ομιλούν την ελληνική γλώσσα
- Να έχει προηγηθεί σχετική ενημέρωση για τους σκοπούς της μελέτης
- Οι συμμετέχουσες να έχουν δώσει γραπτή ή προφορική συναίνεση

Όλες οι γυναίκες πληρούσαν τα παραπάνω κριτήρια και συμπεριελήφθησαν στο δείγμα.

Μεθοδολογία

Πρόκειται για επιδημιολογική μελέτη με δειγματοληψία ευκολίας. Τα στοιχεία συλλέχθηκαν από τους φακέλους των ασθενών, από τον εργαστηριακό τους έλεγχο και από τη συμπλήρωση από τις ίδιες τις ασθενείς ή κατόπιν συνέντευξης ειδικού ερωτηματολογίου, το οποίο περιλάμβανε κοινωνικοδημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων, ατομικό και οικογενειακό ιστορικό καθώς και πληροφορίες που αφορούσαν τον τρόπο ζωής τους.

Αναλυτικότερα, για τον λιπιδαιμικό έλεγχο η προετοιμασία του ασθενούς και οι συνθήκες αιμοληψίας συμπεριλαμβάνονται στους προαναλυτικούς παράγοντες που επηρεάζουν την τιμή των λιπιδίων και των λιποπρωτεϊνών στον ορό.

Ενημερώθηκαν οι ασθενείς να είναι νύστες για 12-14 ώρες, προ της αιμοληψίας γιατί αυτό είναι απαραίτητο για τον προσδιορισμό των τριγλυκεριδίων, όπως επίσης και επιθυμητό για τον προσδιορισμό της HDL-χοληστερόλης, εφόσον ενέχεται στον μεταβολισμό των τριγλυκεριδοφόρων λιποπρωτεϊνών, ενώ δεν επηρεάζει σημαντικά τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης. Αντίθετα, παρατεταμένη νηστεία ή δίαιτα θα αλλοιώσει επίσης τα αποτελέσματα.

Η αιμοληψία γινόταν με την ασθενή σε καθιστική θέση μετά από πέντε λεπτά, και αυτό διότι η μετάβαση από την ύπτια στην όρθια θέση συνεπάγεται απότομη αιμοσυγκέντρωση και αύξηση της συγκεντρώσεως των λιπιδίων στο πλάσμα. Αντίθετα η συγκέντρωση της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων

ελαττώνεται κατά τη μετάβαση από την όρθια στην καθιστική θέση και 20 λεπτά παραμονής στην τελευταία.

Για να περιορισθεί λοιπόν στο ελάχιστο η επίδραση των προαναλυτικών παραγόντων στα επίπεδα των λιπιδίων, των λιποπρωτεϊνών και των απολιποπρωτεϊνών συνιστάται:

- Τα λιπίδια και οι λιποπρωτεΐνες προσδιορίζονται μόνο όταν το άτομο βρίσκεται υπό σταθερή μεταβολική κατάσταση.
- Όχι αλλαγή στη δίαιτα και διατήρηση σταθερού σωματικού βάρους τουλάχιστον για δύο εβδομάδες προ της αιμοληψίας.
- Αποφυγή έντονης μυϊκής εργασίας κατά τις τελευταίες 24 ώρες προ της αιμοληψίας.
- Μόνο η χοληστερόλη μπορεί να μετρηθεί χωρίς να προηγηθεί νηστεία
- Για τον προσδιορισμό των τριγλυκεριδίων πρέπει απαραίτητως να προηγηθεί νηστεία 12-14 ωρών.
- Ο ασθενής πρέπει να παραμείνει στην καθιστική θέση, ήρεμος, τουλάχιστον για 5 min πριν από την αιμοληψία.
- Η αιμοληψία γίνεται με φλεβοκέντηση. Η περίδεση δεν πρέπει να διαρκεί περισσότερο από 1 min και η φλέβα να απελευθερώνεται μόλις αρχίζει η αιμοληψία
- Η ολική χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια και η HDL-χοληστερόλη μπορεί να μετρηθούν στον ορό ή στο πλάσμα. Η μέτρηση των λιποπρωτεϊνικών κλασμάτων γίνεται στο πλάσμα.
- Για τη λήψη πλάσματος να χρησιμοποιείται EOTA ως αντιπηκτικό.

Το πλάσμα πρέπει αμέσως να μεταφερθεί σε θερμοκρασία 2-4°C προς αποφυγή αποσυνθετικών μεταβολών.

Επίσης, για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη.

- Ο τρόπος ζωής και οι προσωπικές συνήθειες του ασθενούς.
- Κάθε κλινική ή παθολογική κατάσταση που μεταβάλλει τον μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών.
- Η τυχόν λήψη φαρμάκων.
- Η προετοιμασία του ασθενούς.
- Οι συνθήκες αιμοληψίας.

Ανθρωπομετρικές μετρήσεις

Το πρωτόκολλο και ο εξοπλισμός που χρησιμοποιήθηκαν για τις μετρήσεις των ανθρωπομετρικών παραμέτρων ήταν ίδια για όλα τα άτομα του δείγματος.

Ύψος-Βάρος: Το ύψος μετρήθηκε με τα υποκείμενα σε όρθια στάση, χωρίς υποδήματα, με τους ώμους σε χαλαρή θέση, τα χέρια να κρέμονται ελεύθερα από τους ώμους και το κεφάλι σε οριζόντιο επίπεδο. Για τη μέτρηση αυτή χρησιμοποιήθηκε αναστημόμετρο (Leicester Height Measure, Invicta Plastics Ltd, Oadby, UK) και έγινε με ακρίβεια $\pm 0,5$ cm.

Για τη μέτρηση του σωματικού βάρους χρησιμοποιήθηκε ψηφιακή ζυγαριά (Seca Alpha, Model 770, Hamburg, Germany) με ακρίβεια ± 100 gr. Όλα τα άτομα του δείγματος ζυγίστηκαν χωρίς υποδήματα, με την ελάχιστη δυνατή ένδυση, ενώ στο τέλος της μέτρησης έγινε διόρθωση για το βάρος του ρουχισμού.

Από τη μέτρηση του ύψους και του βάρους υπολογίστηκε ο Δείκτης Μάζας Σώματος των υποκειμένων με τη χρήση του μαθηματικού τύπου:

$$(\Delta ΜΣ) = \frac{\text{βάρους σώματος (kg)}}{\text{ύψους}^2 (m)}$$

Τα άτομα του δείγματος ταξινομήθηκαν στις κατηγορίες ελλιποβαρή, φυσιολογικά, υπέρβαρα και παχύσαρκα, υπερβολικά παχύσαρκα και με νοσογόνο παχυσαρκία σύμφωνα με τον Διεθνή οργανισμό International Obesity Task Force. Συνεπώς, ελλιποβαρή χαρακτηρίστηκαν τα άτομα με BMI $< 18 \text{ Kg/m}^2$, φυσιολογικά από $18,1-24,99 \text{ Kg/m}^2$, υπέρβαρα χαρακτηρίστηκαν όσα είχαν BMI μεταξύ $25-29,99 \text{ Kg/m}^2$, παχύσαρκα όποια που είχαν BMI από $30-34,99 \text{ Kg/m}^2$, υπερβολικά παχύσαρκα τα άτομα με BMI $35-39,99 \text{ Kg/m}^2$, ενώ με νοσογόνο παχυσαρκία αυτά που είχαν $> 40 \text{ Kg/m}^2$.³⁵⁹

Περιφέρεια μέσης/ισχίων: Συγκεκριμένα, η περιφέρεια μέσης μετρήθηκε στο πλησιέστερο 0,1 cm με τη χρήση μη ελαστικής μεζούρας και με το άτομο σε όρθια θέση, με τα χέρια να κρέμονται ελεύθερα και τα πόδια ενωμένα.

Οι περιφέρειες μέσης, ισχίων μετρήθηκαν στο πλησιέστερο 0,1 cm με πλαστική μη ελαστική μεζούρα (Howchstmass, Germany) και ο δείκτης λόγου περιφέρειας μέσης προς περιφέρεια ισχίων (WHR) υπολογίστηκε με τον τύπο: $WHR = \text{περιφέρεια μέσης (cm)} / \text{περιφέρεια ισχίων (cm)}$. Πιο ειδικά, η περιφέρεια μέσης μετρήθηκε απουσία ρουχισμού στο τέλος μια ήπιας εκπνοής αφού είχε τοποθετηθεί η μεζούρα σε οριζόντια θέση γύρω από την κοιλιά, στο ύψος του

ομφαλού, στο μέσο της απόστασης ανάμεσα στην κατώτερη πλευρά και την υπερλαγόνια ακρολοφία.

Η περιφέρεια ισχίων μετρήθηκε στο σημείο που παρουσίαζε τη μεγαλύτερη περίμετρο. Αυτές οι παράμετροι χρησιμοποιήθηκαν για να περιγράψουν την κεντρική παχυσαρκία.³⁵⁹

Διατροφική αξιολόγηση του δείγματος:

Η αξιολόγηση των διατροφικών συνηθειών του δείγματος έγινε με τη χρήση ειδικού ερωτηματολογίου.(παράρτημα).

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Για τον σκοπό της μελέτης έγινε περιγραφική και διερευνητική ανάλυση. Ο πρώτος τύπος με στόχο να περιγραφούν οι κύριες μεταβλητές και ο δεύτερος για να καθοριστεί το είδος της σχέσης που υπάρχει μεταξύ των κύριων μεταβλητών.

Τα δεδομένα των ερωτηματολογίων κωδικοποιήθηκαν και για την ανάλυσή τους χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο SPSS. (version 25.0). Το επίπεδο σημαντικότητας τέθηκε στο 0,05. Εφαρμόστηκαν ανάλογα με το είδος των μεταβλητών οι στατιστικές δοκιμασίες χ^2 -test, t-test και η ανάλυση διακύμανσης one way anova.

ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε μετά από έγκριση του ερευνητικού πρωτοκόλλου από το Επιστημονικό Συμβούλιο του Γ.Ν.Α. «ΑΤΤΙΚΟΝ», του Γ.Α.Ο.Ν.Α. «Ο ΑΓΙΟΣ ΣΑΒΒΑΣ καθώς και του Γ.Ν.Α. «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ»

Σε όλη τη διάρκεια της μελέτης ακολουθήθηκαν οι αρχές της Διακήρυξης του Helsinki. Οι ασθενείς ενημερώθηκαν κατάλληλα, γραπτά και προφορικά, σχετικά με τον σκοπό της μελέτης και τον τρόπο συλλογής των δεδομένων και έδωσαν τη συναίνεσή τους. Η συμμετοχή ήταν εθελοντική και οι ασθενείς είχαν τη δυνατότητα να αποχωρήσουν σε οποιοδήποτε στάδιο της μελέτης.

Οι σχετικές άδειες παρατίθενται στο παράρτημα.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Περιγραφικά αποτελέσματα

Το δείγμα της μελέτης αποτέλεσαν 501 γυναίκες με καρκίνο εκ των οποίων το 30,7% είχε ηλικία 50 ετών και μικρότερη, το 35,3% ήταν 51-60 ετών το 21,6 61-70 και 71 ετών και πάνω ήταν το 12,4% του δείγματος.

Έγγαμες ήταν το 66,2% του δείγματος, άγαμες το 16,4%, διαζευγμένες το 10,8% και χήρες το 6,6%.

Ανάλογα με το επίπεδο εκπαίδευσής τους το 14,6% ήταν πρωτοβάθμιας εκπαίδευσης το 37,3% δευτεροβάθμιας, το 14,0% μεταλυκειακής και το 34,1% είχε τριτοβάθμια εκπαίδευση ή και μεταπτυχιακές σπουδές.

Αναφορικά με το επάγγελμα το 22,8% ήταν ιδιωτικοί υπάλληλοι, το 22,0% δημόσιοι υπάλληλοι, το 21,8% ασχολούνταν με τα οικιακά ή ήταν άνεργες, συνταξιούχες ήταν το 8,2%, ελεύθεροι επαγγελματίες το 18,2% και εργάτριες ήταν το 6,8% του δείγματος.

Το μεγαλύτερο ποσοστό του δείγματος, 50,7%, διέμενε στην ευρύτερη περιοχή της Αττικής, το 24,8% διέμενε σε πρωτεύουσα νομού, το 17,0% σε μικρή πόλη και το 7,6% σε χωριό. Πίνακας 1.

Κανονικό βάρος είχε το 40,6%, υπέρβαρες ήταν το 35,7% και παχύσαρκες το 23,7% του δείγματος.

Ανάλογα με τον δείκτη περιμέτρου μέσης/ισχίων το 68,8% βρισκόταν σε χαμηλό κίνδυνο, το 22,8% σε μεσαίο κίνδυνο και το 8,4% σε υψηλό κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου.

Η ηλικία εμμηναρχής στο 14,0% ήταν ένδεκα ετών και κάτω, στο 76,8% 12-14 ετών και πάνω από 15 ετών ήταν 9,2%.

Η ηλικία εμμηνόπαυσης στο 25,5% ήταν κάτω των 45 ετών, στο 36,0% 46-50 και 38,6% ήταν πάνω από 51 ετών.

Η ηλικία πρώτου τοκετού στο 39,8% ήταν 24 ετών και μικρότερη, στο 45,1% ήταν 25-30 και πάνω από 31 ήταν στο 15,1%.

Το 24,8% δεν είχε παιδιά, το 13,2% έχει ένα παιδί, 48,9% δύο και περισσότερα από δύο είχε το 13,2%.

Το 66,1% του δείγματος θήλασε τα παιδιά του και εξ αυτών το 48,3% για λιγότερο χρονικό διάστημα από 3 μήνες και το 51,7% για τρεις μήνες και περισσότερο.

Καλοήθειες παθήσεις μαστού ανέφερε το 16,8% των συμμετεχόντων και εξ αυτών στο 87,0% ήταν κύστες και στο 13,0% αδένωμα. Αντισυλληπτικά από του στόματος έπαιρνε το 16,0% και χρόνια ορμονική υποκατάσταση το 8,4%.

Το 52,5% έπασχε από διηθητικό πορογενή καρκίνο, το 32,1% από μη διηθητικό-μη ειδικό πορογενή, το 8,6% από διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα και το 6,8% από μη διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα.

Το 38,5% αναφέρει οικογενειακό ιστορικό καρκίνου μαστού . Συννοσηρότητα αναφέρει το 40,1%.

Καπνίζει το 33,6% και το 53,6% αυτού καπνίζει περισσότερα από 15 τσιγάρα ημερησίως και χρήση αλκοόλ κάνει το 36,3%, με καθημερινή χρήση ή 2-3 φορές την εβδομάδα το 40,1%.

Καθόλου σωματική άσκηση ή μία ώρα την εβδομάδα κάνει το 74,3%, ενώ περπάτημα πάνω από 60' την ημέρα κάνει το 30,9%. Πίνακας 2.

Παθολογικές τιμές χοληστερίνης είχε το 50,3% του δείγματος, LDL το 33,5%, HDL 4,8% και τριγλυκεριδίων το 38,5%. Πίνακας 3.

Οι διατροφικές συνήθειες του δείγματος φαίνονται στον πίνακα 4.

Στατιστικά αποτελέσματα

Από την εφαρμογή της στατιστικής δοκιμασίας χ^2 -test βρέθηκε ότι οι γυναίκες με μη διηθητικό μη ειδικό πορογενή καρκίνο μαστού είχαν παθολογικές τιμές ολικής χοληστερόλης, $p=0,020$, παθολογικές και μεσαίου κινδύνου τιμές HDL $p<0,001$, ενώ δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές σε σχέση με τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων $p>0,05$. Πίνακας 5.

Το διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα παρατηρείται συχνότερα σε γυναίκες ηλικίας μεγαλύτερης των 61 ετών $p<0,001$. Δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές σε σχέση με τον δείκτη μάζας σώματος του δείγματος, $p=0,640$ και με τον δείκτη περιμέτρου μέσης /ισχίου, $p=0,138$, αλλά βρέθηκε ότι ο διηθητικός λοβιακός καρκίνος μαστού παρατηρείται συχνότερα σε γυναίκες που αύξησαν το σωματικό τους βάρος πάνω από 11 κιλά μετά την εμμηνόπαυση, $p=0,026$.

Δεν βρέθηκε η οικογενειακή κατάσταση, να σχετίζεται με τη συχνότητα και το είδος καρκίνου του μαστού, $p=0,383$, αλλά βρέθηκε ότι ο μη διηθητικός μη ειδικός πορογενής καρκίνος παρατηρείται συχνότερα στις γυναίκες πρωτοβάθμιας εκπαίδευσης, $p<0,001$.

Δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στο είδος του καρκίνου σε σχέση με το επάγγελμα, τον τόπο διαμονής, πίνακας 6, την ηλικία εμμηναρχής, την ηλικία εμμηνόπαυσης, την ηλικία πρώτου τοκετού, των αριθμό παιδιών, τον θηλασμό και τη διάρκεια του θηλασμού, $p>0,05$. Επίσης, οι γυναίκες που ανέφεραν στο ιστορικό τους ως καλοήθεις παθήσεις του μαστού το αδένωμα, συχνότερα εμφάνισαν μη διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα, $p=0,002$.

Από τη στατιστική ανάλυση, επίσης των δεδομένων της παρούσας μελέτης, δεν βρέθηκε η λήψη από του στόματος αντισυλληπτικών, η χρόνια ορμονική υποκατάσταση και η συχνή λήψη αντιβιοτικών να ευθύνονται για το είδος του καρκίνου $p>0,05$.

Το ιστορικό οικογενειακού καρκίνου μαστού δεν βρέθηκε να σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με κάποιο είδος μαστού, $p=0,605$.

Συχνότερα μη διηθητικός μη ειδικός πορογενής καρκίνος μαστού παρατηρείται σε άτομα με συννοσηρότητα, $p<0,001$, και συχνότερα στα άτομα που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη, $p=0,057$.

Διηθητικός πορογενής καρκίνος παρατηρήθηκε συχνότερα στις καπνίστριες, $p=0,005$, όπως επίσης και σε αυτές που κάνουν συστηματικά χρήση αλκοόλ, $p=0,010$. Δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές σε σχέση με τη σωματική άσκηση και τις ώρες βαδίσματος την ημέρα, $p>0,05$. Πίνακας 7.

Αναφορικά με τις διατροφικές συνήθειες του δείγματος και αναλυτικότερα για τη συχνότητα λήψης πρωινού και είδος πρωινού δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές, $p>0,05$, αλλά βρέθηκε ότι οι γυναίκες με μη διηθητικό λοβιακό καρκίνο συχνότερα πίνουν γάλα, $p=0,029$. Επίσης, συχνότερα μη διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα βρέθηκε στις γυναίκες που κάνουν ένα ή το πολύ δύο γεύματα την ημέρα, $p=0,010$. Δεν βρέθηκε ο τρόπος μαγειρέματος του φαγητού να ευθύνεται περισσότερο για κάποιο είδος καρκίνου μαστού, $p>0,05$. Πίνακας 8.

Από την εφαρμογή της στατιστικής δοκιμασίας απονο για τη διερεύνηση του είδους του καρκίνου μαστού σε σχέση με κοινωνικοδημογραφικά χαρακτηριστικά και διατροφικών συμπεριφορών βρέθηκε ότι ο διηθητικός πορογενής καρκίνος παρατηρείται στις μικρότερες ηλικίες του δείγματος, $p<0,001$, και τα άτομα με μη διηθητικό μη ειδικό πορογενή καρκίνο έχουν μεγαλύτερη περιφέρεια μέσης και ισχίων $p=0,007$ και $p<0,012$, αντίστοιχα, και μεγαλύτερη ηλικία εμμηνόπαυσης, $p=0,014$ σε σχέση με αυτές με διηθητικό πορογενή.

Μεγαλύτερο χρόνος νοσηλείας από την εμφάνιση της νόσου παρατηρήθηκε στις γυναίκες με διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα του μαστού, $p < 0,008$.

Οι γυναίκες με μη διηθητικό μη ειδικό καρκίνο είχαν μεγαλύτερες παθολογικές τιμές ολικής χοληστερόλης, $p = 0,006$, τριγλυκεριδίων, $p = 0,009$, και χαμηλότερες τιμές HDL, $p = 0,005$

Επίσης, βρέθηκε ότι οι γυναίκες με μη διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα έχουν μικρότερο χρόνο σωματικής άσκησης, $p = 0,039$, καταναλώνουν λιγότερες μερίδες οσπρίων και λαχανικών, $p = 0,003$, ενώ οι γυναίκες με διηθητικό πορογενή καρκίνο καταναλώνουν περισσότερες μερίδες από σνακ/επιδόρπια, $p = 0,012$. Πίνακας 9.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΟΙ ΚΑΙ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΟΙ ΠΙΝΑΚΕΣ

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Κατανομή του δείγματος ανάλογα με τα δημογραφικά του χαρακτηριστικά

ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ		n	%
Ηλικία	≤50 ετών	154	30,7
	51-60	177	35,3
	61-70	108	21,6
	71+	62	12,4
Οικογενειακή κατάσταση	Έγγαμη/συμβίωση	331	66,2
	Άγαμη	82	16,4
	Διαζευγμένη	54	10,8
	Χήρα	33	6,6
Εκπαίδευση	Πρωτοβάθμια	73	14,6
	Δευτεροβάθμια	187	37,3
	Μεταλκειακή	70	14,0
	Τριτοβάθμια/μεταπτυχιακές σπουδές	171	34,1
Επάγγελμα	Ιδιωτική υπάλληλος	114	22,8
	Δημόσιος υπάλληλος	110	22,0
	Οικιακά/άνεργος	100	21,8
	Συνταξιούχος	41	8,2
	Ελεύθερος επαγγελματίας	91	18,2
	Εργάτρια	34	6,8
Τόπος διαμονής	Ευρύτερη περιοχή Αττικής	254	50,7
	Πρωτεύουσα νομού	124	24,8
	Μικρή πόλη	85	17,0
	Χωριό	38	7,6

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Κατανομή του δείγματος ανάλογα με τα κλινικά του χαρακτηριστικά

ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ		n	%	
Διάγνωση	Διηθητικός πορογενής	263	52,5	
	Μη διηθητικός μη ειδικός πορογενής	161	32,1	
	Διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα	43	8,6	
	Μη διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα	34	6,8	
Ηλικία εμμηναρχής	≤ ετών	70	14,0	
	12-14	385	76,8	
	15+	46	9,2	
Ηλικία εμμηνόπαυσης	≤45 ετών	109	25,4	
	46-50	154	36,0	
	51+	165	38,6	
Βάρος εμμηνόπαυσης	≤2 κιλά	124	30,9	
	3-6	133	33,2	
	7-10	105	26,2	
	11+	39	9,7	
Ηλικία πρώτου τοκετού	≤24 ετών	150	39,8	
	25-30	170	45,1	
	31+	57	15,1	
Αριθμός παιδιών	Κανένα	124	24,8	
	Ένα	66	13,2	
	Δύο	245	48,9	
	Περισσότερα από δύο	66	13,2	
Διάρκεια θηλασμού	Καθόλου/1-3 μήνες	128	48,3	
	>από τρεις μήνες	137	51,7	
Καλοήθεις παθήσεις μαστού	Ναι	84	16,8	
	Όχι	417	83,2	
Από του στόματος αντισυλληπτικά	Ναι	80	16,0	
	Όχι	420	84,0	
Χρόνια ορμονική υποκατάσταση	Ναι	42	8,4	
	Όχι	456	91,6	
Χρήση αντιβιοτικών	Ναι	75	15,1	
	Όχι	422	84,9	
Οικογενειακό ιστορικό καρκίνου αστού	Κανένας	308	61,5	
	Μητέρα/αδελφή	137	27,3	
	Γιαγιά/θεία	56	11,2	
Συννοσηρότητα	Καρδιαγγειακή νόσος	113	54,3	
	Σακχαρώδης διαβήτης	38	18,3	
	Παθήσεις θυρεοειδούς/άλλο	57	27,4	
Κάπνισμα	Ναι	Έως 15 τσιγάρα ημερησίως	78	15,5
		>15	90	18,0
	Όχι	333	66,5	
Χρήση αλκοόλ	Καθημερινά/2-3 φορές την εβδομάδα	73	14,6	
	Περιστασιακά	109	21,8	
	Καθόλου	319	63,6	
Σωματική άσκηση	Καθόλου/έως μία ώρα την εβδομάδα	372	74,3	
	2-3 ώρες την εβδομάδα/1 ώρα την ημέρα	129	25,7	
Ώρες βαδίσματος ημερησίως	Καθόλου	133	26,7	
	1-29'	126	25,3	
	30-59'	86	17,2	
	60'+	154	30,9	

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Κατανομή του δείγματος ανάλογα με τα επίπεδα των λιπιδίων του αίματος και του Δείκτη Μάζας Σώματος

ΛΙΠΙΔΙΑ/ΔΜΣ		n	%
Ολική χοληστερόλη	Φυσιολογική (έως 199 mg/dl)	97	19,4
	Οριακά υψηλή (200-239 mg/dl)	152	30,3
	Παθολογική (240+ mg/dl)	252	50,3
LDL	Ιδανική(έως 100 mg/dl)	27	5,4
	Σχεδόν ιδανική (101-129 mg/dl)	149	29,7
	Οριακά υψηλή (130-159 mg/dl)	157	31,3
	Υψηλή (160+ mg/dl)	168	33,5
HDL	<40mg/d	24	4,8
	Μεσαίος κίνδυνος 41-59mg/d	388	77,7
	Προστατευτική 60+mg/d	89	17,8
Τριγλυκερίδια	Ιδανικές τιμές έως 150mg/d	108	21,6
	Οριακά υψηλές 151-199mg/d	200	39,9
	Αυξημένες τιμές 200+mg/d	193	38,5
ΔΜΣ	Κανονικό βάρος (18,5-25,0)	202	40,6
	Υπέρβαρες (25,1-30,0)	178	35,7
	Παχύσαρκες (>30)	118	23,7

ΠΙΝΑΚΑΣ 4. Κατανομή του δείγματος ανάλογα με τις διατροφικές του συνήθειες

ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΣΥΝΗΘΕΙΕΣ			
Συχνότητα λήψης πρωινού	Ποτέ/Σχεδόν ποτέ 1 φορά την εβδομάδα	131	26,1
	2-5 φορές την εβδομάδα	38	7,6
	Κάθε ημέρα	332	66,3
Είδος πρωινού	Γάλα καθημερινά	114	22,8
	Γιαούρτι καθημερινά	24	4,8
	Δημητριακά καθημερινά	27	5,4
	Χυμοί φρούτων καθημερινά	302	60,3
	Μέλι/μαρμελάδα	227	45,3
	Ψωμί/φρυγανιές	77	15,4
Αριθμός γευμάτων ημερησίως	1-2	101	20,2
	3	174	34,7
	>3	226	45,1
Γεύματα εκτός σπιτιού εβδομαδιαίως	Ποτέ/σπάνια	352	70,3
	Μία έως δύο φορές	149	29,7
Γεύματα παρασκευασμένα εκτός σπιτιού εβδομαδιαίως	Ποτέ/σπάνια	353	70,5
	Μία έως δύο φορές	148	29,5
Εβδομαδιαία κατανάλωση γαλακτομικών		15,5±10,9	
Εβδομαδιαία κατανάλωση πρόχειρου φαγητού		3,6±2,9	
Εβδομαδιαία κατανάλωση σουβλακίων		3,8±3,1	
Εβδομαδιαία κατανάλωση σικωπιού		0,3±0,1	
Εβδομαδιαία κατανάλωση κρέατος		5,3±2,8	
Εβδομαδιαία κατανάλωση ζυμαρικών		1,9±0,9	
Εβδομαδιαία κατανάλωση ψωμιού/δημητριακών		4,4±3,4	
Εβδομαδιαία κατανάλωση οσπρίων/λαδερών φαγητών		5,3±9,6	
Εβδομαδιαία κατανάλωση λαχανικών		25,2±20,1	
Εβδομαδιαία κατανάλωση φρούτων		30,2±25,4	
Εβδομαδιαία κατανάλωση χυμών		2,8±3,2	
Εβδομαδιαία κατανάλωση σνακ/επιδόρπια		17,5±8,44	

ΠΙΝΑΚΑΣ 5. Σύγκριση του είδους του καρκίνου μαστού σε σχέση με τον ΔΜΣ και των επιπέδων των λιπιδίων του αίματος.

ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ		ΕΙΔΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΜΑΣΤΟΥ									P
		Διηθητικός πορογενής		Μη διηθητικός μη ειδικός πορογενής		Διηθητικός λοβιακός καρκίνος		Μη διηθητικός λοβιακός καρκίνος		Σύνολο	
		n	%	n	%	n	%	n	%		
ΔΜΣ	Κανονικό βάρος	110	42,1	63	39,4	14	32,6	15	44,1	40,6	0,640
	Υπέρβαρη/παχύσαρκη	151	57,9	97	60,6	29	67,4	19	55,9	59,4	
Ολική χοληστερόλη	Φυσιολογική	64	24,3	22	13,7	7	16,3	4	11,8	19,4	0,020
	Οριακά υψηλή	77	29,3	44	27,3	15	34,9	16	47,1	30,3	
	Παθολογική	122	46,4	95	59,0	21	48,8	14	41,2	50,3	
LDL	Ιδανική	13	4,9	7	4,3	4	9,3	3	8,8	5,4	0,298
	Σχεδόν ιδανική	85	32,3	45	28,0	12	27,9	7	20,6	29,7	
	Οριακά υψηλή	70	26,6	56	34,8	17	39,5	14	41,2	31,3	
	Υψηλή	95	36,1	53	32,9	10	23,3	10	29,4	33,5	
HDL	Παθολογική	11	4,2	9	5,6	1	2,3	3	8,8	4,8	<0,001
	Μεσαίος κίνδυνος	185	70,3	140	87,0	36	83,7	27	79,4	77,4	
	Προστατευτική	67	25,5	12	7,5	6	14,0	4	11,8	17,8	
Τριγλυκερίδια	Ιδανική τιμή	53	20,2	32	19,9	12	27,9	11	32,4	21,6	0,142
	Οριακά υψηλή	115	43,7	55	34,2	16	37,2	14	41,2	39,9	
	Αυξημένες τιμές	95	36,1	74	46,0	15	34,9	9	26,5	38,5	

ΠΙΝΑΚΑΣ 6. Σύγκριση του είδους του καρκίνου μαστού σε σχέση με κοινωνικοδημογραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος

ΚΟΙΝΩΝΙΚΟΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ		ΕΙΔΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΜΑΣΤΟΥ									P
		Διηθητικός πορογενής		Μη διηθητικός μη ειδικός πορογενής		Διηθητικός λοβιακός καρκίνος		Μη διηθητικός λοβιακός καρκίνος		Σύνολο	
		n	%	n	%	n	%	n	%		
Ηλικία	-50 ετών	92	35,0	32	19,9	13	30,2	17	50,0	30,7	<0,001
	51-60	128	48,7	32	19,9	10	23,3	7	20,6	35,3	
	61-70	36	13,7	50	31,1	19	44,2	3	8,8	21,6	
	71+	7	2,7	47	29,2	1	2,3	7	20,6	12,4	
Οικογενειακή κατάσταση	Έγγαμη/συμβίωση	174	66,4	106	65,8	30	69,8	21	61,8	66,2	0,383
	Άγαμη	40	15,3	25	15,5	6	14,0	11	32,4	16,4	
	Διαζευγμένη	31	11,8	17	10,6	5	11,6	1	2,9	10,8	
	Χήρα	17	6,5	13	8,1	2	4,7	1	2,9	6,6	
Εκπαίδευση	Δημοτικό	20	7,6	42	26,1	6	14,0	5	14,7	14,6	<0,001
	Γυμνάσιο	28	10,6	5	3,1	1	2,3	3	8,8	7,4	
	Λύκειο	82	31,2	50	31,1	13	30,2	5	14,7	29,9	
	Μεταλυκειακή	43	16,3	18	11,2	4	9,3	5	14,7	14,0	
	ΠΕ/ΑΤΕΙ	90	34,2	46	28,6	19	44,2	16	47,1	34,1	
Επάγγελμα	Ιδιωτ. Υπάλληλος	63	24,0	35	21,9	8	18,8	8	23,5	22,8	0,577
	Δημ. Υπάλληλος	61	23,3	33	20,6	8	18,6	8	23,5	22,0	
	Οικιακά/άνεργος	49	18,7	40	25,0	11	25,6	9	26,5	21,8	
	Συνταξιούχος	25	9,5	9	5,6	6	14,0	1	2,9	8,2	
	Ελεύλ. Επαγγελ	47	17,9	29	18,1	10	23,3	5	14,7	18,2	
	Εργάτρια	17	6,5	14	8,8	0	0,0	3	8,8	6,8	
Τόπος διαμονής	Ευρύτερη περιοχή Αττικής	130	49,4	86	53,4	18	41,9	20	58,8	50,6	0,612
	Πρωτεύουσα νομού	65	24,7	36	22,4	15	34,9	8	23,5	24,8	
	Μικρή πόλη/χωριό	68	25,9	39	24,2	10	23,3	6	17,6	24,6	

ΠΙΝΑΚΑΣ 7. Σύγκριση του είδους του καρκίνου μαστού σε σχέση με κλινικά χαρακτηριστικά του δείγματος

ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ		ΕΙΔΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΜΑΣΤΟΥ									P
		Διηθητικός πορογενής		Μη διηθητικός μη ειδικός πορογενής		Διηθητικός λοβιακός καρκίνος		Μη διηθητικός λοβιακός καρκίνος		Σύνολο	
		n	%	n	%	n	%	n	%		
Αύξηση βάρους μετά την εμμηνόπαυση	Έως 2 κιλά	81	37,0	26	20,5	10	28,6	7	35,0	30,9	0,026
	3-6	71	32,4	46	36,2	10	28,6	6	30,0	33,2	
	7-10	54	24,7	37	29,1	8	22,9	6	30,0	26,1	
	11+	13	5,9	18	14,2	7	20,0	1	5,0	9,8	
Ηλικία εμμηναρχής	-11 ετών	33	12,5	24	14,9	9	20,9	4	11,8	14,0	0,692
	12-14	20	77,2	124	77,0	32	74,4	26	76,5	76,8	
	15+	27	10,3	13	8,1	2	4,7	4	11,8	9,2	
Ηλικία εμμηνόπαυσης	-45 ετών	68	29,3	28	20,1	8	22,2	5	23,8	25,5	0,300
	46-50	85	36,6	52	37,4	12	33,3	5	23,8	36,0	
	51+	79	34,1	59	42,4	16	44,4	11	52,4	38,6	
Ηλικία πρώτου τοκετού	-24 ετών	83	41,7	47	37,0	14	43,8	6	31,6	39,8	0,329
	25-30	81	40,7	66	52,0	12	37,5	11	57,9	45,1	
	31+	35	17,6	14	11,0	6	18,8	2	10,5	15,1	
Αριθμός παιδιών	Κανένα	64	24,3	34	21,1	11	25,6	15	44,1	24,8	0,242
	Ένα	38	14,4	21	13,0	5	11,6	2	5,9	13,2	
	Δύο	128	48,7	80	49,7	24	55,8	13	38,2	48,9	
	>από δύο	33	12,5	26	16,1	3	7,0	4	11,8	13,2	
Διάρκεια θηλασμού	Καθόλου/3μήνες	61	43,3	48	50,0	14	63,6	7	70,0	48,3	0,139
	>από 3 μήνες	80	56,7	46	50,0	8	36,4	3	30,0	51,7	
Παθήσεις μαστού	Κύστες	22	91,7	14	93,3	4	80,0	0	0,0	87,0	0,002
	Αδένωμα	2	8,3	1	6,7	1	20,0	2	100,0	13,0	
Από του στόματος αντισυλληπτικά	Ναι	46	17,5	24	15,0	7	16,3	3	8,8	16,0	0,602
	Όχι	217	82,5	136	85,0	36	83,7	31	91,2	84,0	
Χρόνια ορμονική υποκατάσταση	Όχι	239	91,6	149	93,1	37	86,0	31	91,2	91,6	0,531
	Ναι	22	8,4	11	6,9	6	14,0	3	8,8	8,4	
Οικογενειακό ιστορικό καρκίνου μαστού	Όχι	160	60,8	101	62,7	29	67,4	18	52,9	61,5	0,825
	Μητέρα/αδελφή	73	27,8	43	26,7	11	25,6	10	29,4	27,3	
	Γιαγιά/θεία	30	11,4	17	10,6	3	7,0	6	17,6	11,2	
Συννοσηρότητα	Ναι	83	31,6	84	52,2	19	44,2	15	44,1	40,1	<0,001
	Όχι	180	68,4	77	47,8	24	55,8	19	55,9	59,9	
Είδος συννοσηρότητας	Καρδιαγγειακό	54	62,1	39	45,3	13	68,4	7	43,8	54,3	0,057
	Σακχ. διαβήτης	10	11,5	24	27,9	1	5,3	3	18,8	18,3	
	Νοσ. Θυροειδούς/άλλο	23	26,4	23	26,7	5	26,3	6	37,5	27,4	

ΠΙΝΑΚΑΣ 8. Σύγκριση του είδους του καρκίνου μαστού σε σχέση με τον τρόπο ζωής του δείγματος

ΤΡΟΠΟΣ ΖΩΗΣ		ΕΙΔΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΜΑΣΤΟΥ									P
		Διηθητικός πορογενής		Μη διηθητικός μη ειδικός πορογενής		Διηθητικός λοβιακός καρκίνος		Μη διηθητικός λοβιακός καρκίνος		Σύνολο	
		n	%	n	%	n	%	n	%		
Κάπνισμα	Ναι	104	39,7	39	24,2	17	39,5	8	23,5	33,6	0,005
	Όχι	158	60,3	122	75,8	26	60,5	26	76,5	66,4	
Χρήση αλκοόλ	Καθημερινά/2-3 φορές την εβδομάδα	48	50,5	16	27,1	4	22,5	5	50,0	40,1	0,010
	Περιστασιακά	47	49,5	43	72,9	14	77,8	5	50,0	59,9	
Σωματική άσκηση	Καθόλου/μία ώρα την εβδομάδα	193	73,4	121	75,2	34	79,1	24	70,6	74,3	0,817
	2-3 ώρες εβδομ/1ώρα την ημέρα	70	26,6	40	24,8	9	20,9	10	29,4	25,7	
Λήψη πρωινού	Ποτέ	76	28,9	38	23,6	10	23,3	7	20,6	26,1	0,523
	1-4 φορές/εβδομάδα	20	7,6	10	6,2	3	7,0	5	14,7	7,6	
	Κάθε ημέρα	187	63,5	113	70,2	30	69,8	22	64,7	66,3	
Κατανάλωση γάλακτος	Όχι	216	82,1	119	73,5	30	69,8	22	64,7	77,2	0,029
	Ναι	47	17,9	42	26,1	13	30,2	12	35,3	22,8	
Γεύματα ημερησίως	1-2	47	17,9	29	18,0	11	25,6	14	41,2	20,2	0,010
	3	97	36,9	62	38,5	8	18,6	7	20,6	34,7	
	>από 3	119	45,2	70	43,5	24	55,8	13	38,2	45,1	
Γεύματα εκτός σπιτιού	Ποτέ/σπάνια	182	69,2	113	70,2	31	72,1	26	76,5	70,3	0,840
	1-2 φορές εβδομαδιαίως	81	30,8	48	29,8	12	27,9	8	23,5	29,7	

ΠΙΝΑΚΑΣ 9. Σύγκριση του είδους του καρκίνου μαστού σε σχέση με τον τρόπο ζωής του δείγματος

	ΕΙΔΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΜΑΣΤΟΥ								p
	Διηθητικός πορογενής		Μη διηθητικός μη ειδικός πορογενής		Διηθητικός λοβιακός καρκίνος		Μη διηθητικός λοβιακός καρκίνος		
	N	$\bar{X}\pm SD$	n	$\bar{X}\pm SD$	n	$\bar{X}\pm SD$	n	$\bar{X}\pm SD$	
Ηλικία	263	52,9±9,0	161	61,9±13,2	43	56,0±10,1	34	52,9±16,3	<0,001
ΔΜΣ	263	26,6±4,9	161	27,3±5,0	43	28,5±5,7	34	26,9±5,5	0,122
Λόγος μέσης/ισχίων	133	0,76±0,6	71	0,76±0,0	22	0,77±0,05	24	0,73±0,04	0,195
Ηλικία εμμηναρχής	263	12,8±1,3	161	12,7±1,3	43	12,5±1,3	34	13,1±1,4	0,370
Ηλικία εμμηνόπαυσης	232	47,9±5,4	139	49,3±5,2	36	48,7±4,8	21	49,0±6,7	0,099
Ηλικία πρώτου τοκετού	199	25,9±5,2	127	25,9±4,6	32	26,0±5,0	19	26,2±4,2	0,993
Αριθμός παιδιών	263	1,5±0,1	161	1,6±0,1	43	1,4±1,0	34	1,2±1,1	0,136
Χρονικό διάστημα θηλασμού	141	2,8±0,9	92	2,8±1,1	22	2,5±1,0	10	2,3±1,1	0,199
Ηλικία νόσησης συγγενούς με καρκίνο μαστού	92	54,8±12,2	54	56,3±13,0	13	54,5±6,6	15	55,1±7,4	0,898
Ολική χοληστερόλη	263	231,0±40,4	161	245,0±41,6	43	233,8±36,4	34	231,2±32,1	0,006
Τριγλυκερίδια	263	192,6±50,0	161	201,6±53,9	43	180,6±41,2	34	175,1±44,9	0,009
HDL	263	52,7±10,7	161	49,6±5,7	43	52,5±7,4	34	51,0±6,8	0,005
LDL	263	143,1±32,1	161	145,0±28,2	43	137,8±29,0	34	141,2±29,0	0,557
Ώρες βαδίσματος ημερησίως	261	0,6±0,7	161	0,5±0,7	43	0,5±0,57	34	0,3±0,31	0,039
Κατανάλωση γαλακτοκομικών την εβδομάδα(μερίδες)	263	16,3±11,5	161	14,2±9,9	43	15,5±12,9	34	14,6±7,9	0,267
Πρόχειρο φαγητό την εβδομάδα	263	3,7±3,2	161	3,5±2,6	43	3,4±2,1	34	3,7±2,5	0,867
Κατανάλωση χοιρινού την εβδομάδα	263	4,2±3,5	161	3,6±2,7	43	3,2±2,8	34	3,4±2,2	0,079
Κατανάλωση συκωτιού την εβδομάδα	263	0,3±0,1	161	0,3±0,2	43	0,3±0,1	34	0,3±0,1	0,967
Κατανάλωση κοτόπουλου/μοσχარიού. την εβδομάδα	263	5,5±2,8	161	5,1±3,1	43	5,4±2,6	34	4,9±2,3	0,512
Κατανάλωση ζυμαρικών την εβδομάδα	263	1,9±1,0	161	1,9±0,7	43	2,3±1,5	34	1,9±1,1	0,053
Κατανάλωση ψωμιού/δημητριακών την εβδομάδα	263	4,4±3,1	161	4,0±3,0	43	5,6±6,0	34	4,1±2,4	0,067
Κατανάλωση οσπρίων/λαδερών την εβδομάδα	263	5,2±8,7	161	4,4±5,9	43	10,3±21,0	34	4,0±5,7	0,003
Κατανάλωση λαχανικών την εβδομάδα	263	26,0±19,8	161	24,0±21,6	43	27,4±19,7	34	21,8±15,3	0,484
Κατανάλωση φρούτων την εβδομάδα	263	30,2±24,0	161	29,7±26,2	43	35,6±31,3	34	26,5±21,3	0,423
Κατανάλωση χυμών την εβδομάδα	263	3,1±3,3	161	2,6±3,4	43	2,4±3,0	34	1,9±2,9	0,152
Κατανάλωση σνακς/επιδορπίων την εβδομάδα	263	18,6±8,9	161	16,6±7,5	43	17,4±8,7	34	14,5±7,8	0,012

ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ

Τροποποιήσιμοι και μη τροποποιήσιμοι παράγοντες φαίνεται να αυξάνουν τη συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου του μαστού, η οποία είναι υψηλότερη στις δυτικές χώρες. Οι μη τροποποιήσιμοι παράγοντες, περιλαμβάνουν το γυναικείο φύλο, την ηλικία και την κληρονομικότητα, ενώ οι τροποποιήσιμοι παράγοντες περιλαμβάνουν τις διατροφικές συνήθειες, την κατανάλωση αλκοόλ, το κάπνισμα, τη σωματική αδράνεια, τη διάρκεια του θηλασμού, την προχωρημένη ηλικία στην πρώιμη εγκυμοσύνη, τους αναπαραγωγικούς παράγοντες και την παχυσαρκία.^{356,360}

Η δυσλιπιδαιμία και η διατροφή με υψηλή περιεκτικότητα σε κορεσμένα λιπαρά αποτελούν παράγοντες κινδύνου για καρκίνο του μαστού. Πιο αναλυτικά, τα καρκινικά κύτταρα παρουσιάζουν συγκεκριμένες αλλαγές σε διάφορες πτυχές του μεταβολισμού των λιπιδίων, οι οποίες μπορεί να επηρεάζουν τη διαθεσιμότητα των δομικών λιπιδίων για τη σύνθεση των μεμβρανών, τη συμβολή των λιπιδίων στην ενεργειακή ομοίωση και τις λειτουργίες σηματοδότησης των λιπιδίων, συμπεριλαμβανομένης της ενεργοποίησης μονοπατιών που σχετίζονται με τη φλεγμονή.^{269,360}

Σύμφωνα με τα περιγραφικά αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, το 52,5% είχε διηθητικό (διηθητικό) καρκίνωμα του πόρου (IDC), το 32,1% μη διηθητικό καρκίνωμα του πόρου in situ, το 8,6% διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα (ILC) και το 6,8% μη διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα. Οι όγκοι των πόρων και οι λοβιακοί όγκοι είναι οι δύο πιο συχνά διαγνωσμένοι υπότυποι διηθητικών καρκινωμάτων του μαστού (75% και 15% όλων των κακοήθων όγκων, αντίστοιχα).^{361,362,363}

Αξίζει να σημειωθεί ότι παρατηρούνται διαφορές στους τύπους καρκίνου του μαστού, παγκοσμίως. Ιστολογικά, το καρκίνωμα του πόρου είναι ο συνηθέστερος τύπος καρκίνου του μαστού μεταξύ των γυναικών στην Αφρική και την Ευρώπη με παρόμοια συχνότητα. Επιπλέον, περισσότερες γυναίκες έχουν όγκους βαθμού 3 στην Αφρική απ' ότι στην Ευρώπη. Στην Τανζανία, για παράδειγμα, 56,4% έχουν όγκους με ιστολογικό βαθμό 3, ενώ, στη Νιγηρία, 45,1% έχουν όγκο βαθμού 3. Οι περισσότερες γυναίκες στην Ευρώπη παρουσιάζουν όγκο βαθμού 1 ή 2. Οι αφροαμερικανίδες γυναίκες έχουν επίσης σημαντικά περισσότερες πιθανότητες να

έχουν όγκους βαθμού 3, αυξημένο αριθμό θετικών κόμβων και περισσότερη νέκρωση από ότι οι λευκές γυναίκες. Έχει αποδειχθεί ότι οι μαύρες Βρετανίδες έχουν υψηλότερα ποσοστά όγκων βαθμού 3 και θετικών λεμφαδένων σε σχέση με τις λευκές Βρετανίδες. Αυτό μπορεί να εξηγήσει γιατί η εξέλιξη του καρκίνου του μαστού είναι πιο επιθετική στις αφρικανικές γυναίκες απ' ότι στις Ευρωπαϊκές.³⁶⁴

Ο συχνότερος τύπος καρκίνου του μαστού στις γυναίκες της Σαουδικής Αραβίας είναι το καρκίνωμα του πόρου (81,80%) και ακολουθεί το λοβιακό καρκίνωμα (3,40%).³⁶³ Οι υπό τύποι του καρκίνου του μαστού έχουν διαφορετικά κλινικά, μοριακά και παθολογικά χαρακτηριστικά, με αποτέλεσμα να περιλαμβάνουν διαφορετικές θεραπευτικές μεθόδους και πρόγνωση.³⁶³

Από την περιγραφική ανάλυση των δεδομένων βρέθηκε ότι πάνω από το 80,0% του δείγματος είχαν παθολογικές τιμές ολικής χοληστερίνης, LDL, HDL και τριγλυκεριδίων.

Η αλληλεπίδραση μεταξύ χοληστερόλης, λιποπρωτεϊνών, προφλεγμονωδών μονοπατιών σηματοδότησης και ανάπτυξης του όγκου έχει μελετηθεί σε καρκινικά κύτταρα του μαστού και πειραματικά in vivo μοντέλα. Στον άνθρωπο, τόσο ο καλοήθης όσο και ο κακοήθης πολλαπλασιασμός των ιστών του μαστού σχετίζονται με μεταβολές στα επίπεδα των λιπιδίων και των λιποπρωτεϊνών του πλάσματος.³⁶⁵⁻³⁶⁹ Επιδημιολογικά δεδομένα σχετικά με τη σχέση μεταξύ λιποπρωτεϊνών και καρκίνου του μαστού, έδειξαν αντικρουόμενα αποτελέσματα.³⁶⁵⁻³⁶⁹ Εξακολουθεί να παραμένει ασαφές εάν η ολική, η χαμηλή ή η υψηλή πυκνότητα λιποπρωτεϊνών (LDL, HDL) συμβάλλουν στην εκδήλωση της νόσου.³⁶⁹

Όσον αφορά τη χοληστερόλη, μια πρόσφατη προοπτική μελέτη, κατέδειξε μια σχέση μεταξύ της ολικής χοληστερόλης και όλων των καρκίνων. Αν και οι ερευνητές δεν μπόρεσαν να βγάλουν συμπέρασμα σχετικά με τον ρόλο της ολικής χοληστερόλης σε όλους τους καρκίνους, εντόπισαν μια θετική σχέση μεταξύ της ολικής χοληστερόλης και του κινδύνου καρκίνου του μαστού και του προστάτη. Οι γυναίκες με επίπεδα ολικής χοληστερόλης άνω των 240 mg/dL διέτρεχαν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού από ότι οι γυναίκες με επίπεδα χοληστερόλης κάτω των 160 mg/dL.^{256,370} Ωστόσο, πρόσφατες και προηγούμενες μελέτες έδειξαν ασαφή αποτελέσματα και περιορισμένα δεδομένα αποδεικνύουν τη σχέση μεταξύ του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού και των επιπέδων χοληστερόλης στο πλάσμα.^{256,371}

Είναι ήδη γνωστό ότι η χοληστερόλη διατηρεί τη σταθερότητα της κυτταρικής μεμβράνης, ρυθμίζει τη ρευστότητά της και έχει ζωτική επίδραση στη βιογένεση και τον πολλαπλασιασμό των μεμβρανών.³⁷¹ Κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης του όγκου, τα καρκινικά κύτταρα συνθέτουν χοληστερόλη, η οποία μεταβολίζεται περαιτέρω στην κυτταρική μεμβράνη και διατηρεί τον ταχύ πολλαπλασιασμό. Επιπλέον, η έκφραση της υψηλής χοληστερόλης και των υποδοχέων της λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDLR) πιστεύεται ότι αποτελούν παράγοντες κινδύνου και κινητήρια δύναμη της εξέλιξης του όγκου, εμπλέκοντας στην έξαρση του καρκίνου του μαστού και του παχέος εντέρου.^{372,373,374}

Γενικά, η χοληστερόλη εμπλέκεται στον σχηματισμό λιπιδικού ιστού, ο οποίος παίζει ουσιαστικό ρόλο σε διάφορες ενεργές σηματοδοτικές κατακλίσεις στην ανάπτυξη του καρκίνου. Αυτά τα σηματοδοτικά μονοπάτια συχνά συνδέονται με υποδοχείς που προάγουν τον πολλαπλασιασμό των όγκων και την κυτταρική προσκόλληση.^{372,375-379} Επιπλέον, η ομοιόσταση της χοληστερόλης ελέγχεται από ένα λεπτομερές μεταβολικό μονοπάτι στους οργανισμούς, το οποίο περιλαμβάνει τη βιοσύνθεση, το μεταβολισμό, την πρόσληψη και την εκροή. Όλες αυτές οι διαδικασίες συνδέονται στενά με την ανάπτυξη των όγκων.³⁷²

Επίσης από τη στατιστική ανάλυση διαπιστώθηκε ότι οι γυναίκες με μη διηθητικό καρκίνωμα του πόρου είχαν υψηλότερες παθολογικές τιμές ολικής χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων και χαμηλότερες τιμές HDL. Η διαιτητική χοληστερόλη αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για τον καρκίνο του μαστού και τα γενετικά αυξημένα επίπεδα λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας (HDL) και λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL) στο πλάσμα φαίνεται να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο.³⁵⁸ Μια πρόσφατη μεταανάλυση από τους Li et al.³⁷⁹ έδειξε μη γραμμική σχέση μεταξύ της διαιτητικής χοληστερόλης και του καρκίνου του μαστού, αλλά η συσχέτιση έγινε στατιστικά σημαντική όταν η πρόσληψη χοληστερόλης ήταν μεγαλύτερη από 370 mg/dl. Τα αποτελέσματα αυτής της μετα-ανάλυσης έδειξαν ότι η διαιτητική χοληστερόλη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Παρομοίως οι Xiao et al.,³⁸⁰ σε μια μεταανάλυση 32 μελετών παρατήρησης που περιλάμβαναν 43.285 περιπτώσεις καρκίνου του μαστού έδειξαν θετική συσχέτιση του δυτικού διατροφικού προτύπου και αντίστροφη συσχέτιση του συνετού διατροφικού προτύπου με τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Το δυτικό διατροφικό πρότυπο συσχετίστηκε με 14% αυξημένο κίνδυνο,

ενώ το συνετό διατροφικό πρότυπο συσχετίστηκε με 18% μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Η αιτιολογία και οι παράγοντες κινδύνου του καρκίνου του μαστού διαφέρουν ανάλογα με την κατάσταση εμμηνόπαυσης. Πιο αναλυτικά, το δυτικό πρότυπο διατροφής συσχετίστηκε με 20% αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού στις μετεμμηνοπαυσιακές αλλά όχι στις προεμμηνοπαυσιακές. Αντίθετα, το σωστό διατροφικό πρότυπο συσχετίστηκε με 23% μείωση του κινδύνου καρκίνου του μαστού μεταξύ των προεμμηνοπαυσιακών αλλά όχι μεταξύ των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών. Επιπλέον, η υψηλή πρόσληψη κόκκινου κρέατος, ζωικών λιπών και εξευγενισμένων υδατανθράκων σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού, ενώ η πρόσληψη φρούτων, λαχανικών, δημητριακών ολικής αλέσεως και διαιτητικών ινών με μειωμένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Τα φρούτα και τα λαχανικά περιέχουν μικροθρεπτικά συστατικά με αντικαρκινικές ιδιότητες, τα οποία μπορούν να επηρεάσουν την καρκινογενετική διαδικασία επηρεάζοντας το ανοσοποιητικό σύστημα και το οξειδωτικό στρες, μεταβάλλοντας την ορμονική κατάσταση, τροποποιώντας τη δομή και τη λειτουργία των κυτταρικών μεμβρανών και διαμορφώνοντας τα μονοπάτια μεταγωγής κυτταρικής σηματοδότησης και την έκφραση των γονιδίων.³⁸⁰

Τα επίπεδα χοληστερόλης LDL κατά τη διάγνωση αποδείχθηκαν προγνωστικός παράγοντας εξέλιξης του όγκου του μαστού. Ένα συστηματικό επίπεδο LDL-C άνω των 117 mg dL⁻¹ βρέθηκε να αποτελεί προγνωστικό παράγοντα του σταδίου του όγκου και συσχετίστηκε θετικά με χειρότερη πρόγνωση λόγω πιο προχωρημένου κλινικού σταδίου, υψηλότερου ιστολογικού βαθμού και αυξημένου ποσοστού πολλαπλασιασμού. Επιπλέον, οι ασθενείς με LDL-C άνω των 144 mg dL⁻¹ ήταν επίσης επιρρεπείς στην ύπαρξη λεμφαδενικών μεταστάσεων. Οι ασθενείς με υψηλά επίπεδα LDL-C κατά τη διάγνωση είχαν μειωμένη επιβίωση χωρίς νόσο, ακόμη και με προσαρμογή στον τύπο του όγκου, το στάδιο και τον ΔΜΣ.²⁷⁴ Τα προεγχειρητικά χαμηλότερα επίπεδα τριγλυκεριδίων και το επίπεδο HDL-C ήταν παράγοντες κινδύνου των ασθενών με καρκίνο του μαστού. Το μειωμένο επίπεδο HDL-C έδειξε συσχέτιση με χειρότερη συνολική επιβίωση, ενώ το μειωμένο επίπεδο τριγλυκεριδίων έδειξε σημαντική συσχέτιση με χειρότερη επιβίωση χωρίς νόσο.³⁸¹ Επίσης, βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της μετάστασης και της λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας.³⁸² Η χρήση στατίνης μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού, ενώ τα φάρμακα που

μειώνουν τη χοληστερόλη έχουν συσχετιστεί με βελτιωμένη έκβαση σε ασθενείς υπό ορμονική θεραπεία, γεγονός που υποδηλώνει αλληλεπίδραση των επιπέδων της κυκλοφορούσας χοληστερόλης με τους ευαίσθητους στα οιστρογόνα ιστούς του μαστού.³⁸³

Η παρούσα μελέτη έδειξε ότι το μη διηθητικό καρκίνωμα του πόρου ήταν συχνότερο σε γυναίκες των οποίων το σωματικό βάρος αυξήθηκε πάνω από 10 κιλά μετά την εμμηνόπαυση. Η βιολογική συσχέτιση μεταξύ της παχυσαρκίας και του κινδύνου νόσου μπορεί να σχετίζεται με τα επίπεδα των κυκλοφορούντων λιπιδίων και τον μεταβολισμό των λιπιδίων των ιστών.³⁸¹ Οι ασθενείς με καρκίνο του μαστού και φυσιολογικό ΔΜΣ είχαν σημαντικά καλύτερη συνολική επιβίωση από τις παχύσαρκες ασθενείς.³⁸⁴ Η αυξημένη χοληστερόλη, η χοληστερόλη λιποπρωτεϊνών χαμηλής και πολύ υψηλής πυκνότητας είναι συννοσηρότητες της παχυσαρκίας και μπορεί να αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για καρκίνο του μαστού.²⁶⁹

Τα παρόντα αποτελέσματα έδειξαν επίσης ότι το μη διηθητικό καρκίνωμα του πόρου *in situ* ήταν πιο συχνό σε γυναίκες με πρωτοβάθμια και δευτεροβάθμια εκπαίδευση. Το χαμηλό μορφωτικό επίπεδο αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού, καθώς σχετίζεται με κακό λιπιδαιμικό προφίλ, παχυσαρκία, κάπνισμα και σωματική αδράνεια. Η εκπαίδευση αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ER-θετικού καρκίνου του μαστού λόγω μεταβολών στο επίπεδο λιποπρωτεϊνών υψηλής πυκνότητας, στο επίπεδο τριγλυκεριδίων, στο ύψος, στον λόγο μέσης-ισχίων, στον δείκτη μάζας σώματος και στην κατάσταση καπνίσματος. Άλλοι μεσολαβητές, συμπεριλαμβανομένων της λιποπρωτεϊνής χαμηλής πυκνότητας, της περιφέρειας ισχίου, του αριθμού τσιγάρων που καπνίζονται την ημέρα, του χρόνου που αφιερώνεται για την εκτέλεση ελαφριάς σωματικής δραστηριότητας και της έντονης σωματικής δραστηριότητας για >10 λεπτά, εξηγούν ένα μικρό μέρος της αιτιώδους επίδρασης της εκπαίδευσης στον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Σε σύγκριση με τις γυναίκες που ολοκλήρωσαν λιγότερα από 9 έτη εκπαίδευσης, οι απόφοιτοι πανεπιστημίου είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να διαγνωστούν με *in situ* και διηθητικό καρκίνο του μαστού.³⁸⁵ Κοινωνικοπολιτισμικοί παράγοντες μπορεί να οδηγήσουν σε καθυστερήσεις στη διάγνωση και τη θεραπεία του διηθητικού λοβιακού καρκινώματος. Το αποτέλεσμα θα ήταν καλύτερο εάν η ασθενής αναζητούσε ιατρική φροντίδα νωρίτερα σε προγενέστερο στάδιο.³⁸⁶

Το μη επεμβατικό καρκίνωμα του πόρου *in situ* ήταν πιο συχνό σε συμμετέχοντες με συννοσηρότητα, κυρίως καρδιαγγειακή νόσο και σακχαρώδη διαβήτη. Ομοίως, οι Wijeratne et al.³⁸⁷ έδειξαν μεταξύ 5100 γυναικών που διαγνώστηκαν με καρκίνο του μαστού (μέση ηλικία 56±12 έτη) ότι οι πιο συχνές συννοσηρότητες ήταν η υπέρταση (n=1566, 30%) και ο σακχαρώδης διαβήτης (n=1196, 23%).

Όσον αφορά τον τρόπο ζωής, το διηθητικό καρκίνωμα του πόρου ήταν συχνότερο στις καπνίστριες καθώς και σε όσες κατανάλωναν τακτικά αλκοόλ. Η κατανάλωση τουλάχιστον ενός αλκοολούχου ποτού την ημέρα κατά μέσο όρο σχετίζεται θετικά με τον διηθητικό καρκίνο του μαστού για τις γυναίκες με προηγούμενη διάγνωση καρκίνου του πόρου *in situ*. Εάν επιβεβαιωθεί, η διαμόρφωση της κατανάλωσης αλκοόλ θα μπορούσε να αποτελέσει μια στρατηγική για τις γυναίκες με ιστορικό καρκίνου του πόρου.³⁸⁸

Διαπιστώθηκε επίσης ότι οι γυναίκες με μη διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα αφιέρωναν μικρότερο χρόνο στην άσκηση. Σε σχετική μελέτη που διεξήχθη από τους Katuwal et al.³⁸⁹ η αυξημένη επαγγελματική σωματική δραστηριότητα συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο καρκίνου του μαστού, με τη μέτρια προστατευτική επίδραση να παρατηρείται για τον λοβιακό υπότυπο και μικρότερη επίδραση για τον πορογενή υπότυπο. Ο κίνδυνος καρκίνου του μαστού τόσο στην προ- όσο και στη μετεμμηνοπαυσιακή ομάδα ήταν σημαντικά μειωμένος μεταξύ των γυναικών που ήταν σωματικά μη ενεργείς. Η σωματική δραστηριότητα μειώνει τα επίπεδα των κυκλοφορούντων στεροειδών του φύλου, που αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού μεταξύ των γυναικών πριν και μετά την εμμηνόπαυση. Άλλοι μηχανισμοί μείωσης του κινδύνου καρκίνου του μαστού μέσω της σωματικής δραστηριότητας είναι μέσω της μείωσης του λίπους, της ενίσχυσης του ανοσοποιητικού συστήματος και της μείωσης των επιπέδων ινσουλίνης

Διάφοροι παράγοντες που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής, συμπεριλαμβανομένης της παχυσαρκίας (μόνο για μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες), της υπερβολικής κατανάλωσης αλκοόλ, της σωματικής αδράνειας, του καπνίσματος και του ανθυγιεινού διατροφικού προτύπου, έχουν επίσης συσχετιστεί θετικά με τον καρκίνο του μαστού. Τα υπάρχοντα στοιχεία δείχνουν ότι έως και το 50% των περιπτώσεων καρκίνου του μαστού μπορεί να προληφθεί με την τήρηση πρακτικών υγιεινού τρόπου ζωής.³⁹⁰

Η ύπαρξη γενετικής προδιάθεσης αυξάνει τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού κατά τη διάρκεια της ζωής μιας γυναίκας και ο κίνδυνος αυτός μπορεί να αυξηθεί ή να μειωθεί ανάλογα με τον τρόπο ζωής του ατόμου.³⁹⁰

Το διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα ήταν συχνότερο σε γυναίκες ηλικίας άνω των 61 ετών, ενώ το διηθητικό καρκίνωμα του πόρου ήταν συχνότερο σε νεότερες ηλικίες. Η ηλικία έχει σημαντική συσχέτιση με την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού. Καθώς η ηλικία των γυναικών προχωρεί, προκαλούνται βλάβες στα επιθηλιακά κύτταρα των πόρων των μαστικών αδένων, αυξάνοντας έτσι την πιθανότητα νεοπλασματικής μετατροπής. Μια πιθανή εξήγηση θα μπορούσε να είναι η παρατεταμένη έκθεση σε οιστρογόνα, η οποία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού. Επιπλέον, με τη γήρανση, ανάλογα με τον τρόπο ζωής, η πιθανότητα διατήρησης κυτταρικών βλαβών μέσω της έκθεσης σε ακτινοβολία και άλλους περιβαλλοντικούς ογκογόνους παράγοντες κινδύνου μπορεί επίσης να επηρεάσει τον γονιδιωματικό μηχανισμό.³⁹¹

Ωστόσο, παρατηρούνται γεωγραφικές διαφορές όσον αφορά την ηλικία εμφάνισης μεταξύ της Αφρικής και της Ευρώπης. Στην Αφρική, η μέση ηλικία είναι τα 48 έτη και σχεδόν τα δύο τρίτα είναι προεμμηνοπαυσιακά, σε αντίθεση με την Ευρώπη όπου η πλειονότητα παρουσιάζεται μετά την εμμηνόπαυση. Στο Ηνωμένο Βασίλειο, η μέση ηλικία παρουσίασης για τις μαύρες γυναίκες είναι παρόμοια με τις αφρικανικές γυναίκες, 46 έτη, σε σύγκριση με τα 67 έτη στις λευκές Βρετανίδες. Έχει διαπιστωθεί ότι στις Αφροαμερικανίδες παρουσιάζονται σε σημαντικά μικρότερη ηλικία από τις αντίστοιχες Καυκάσιες.³⁶³

Στην παρούσα μελέτη, δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στον τύπο του καρκίνου σε σχέση με το επάγγελμα, τον τόπο διαμονής, την ηλικία εμμηναρχής, την ηλικία εμμηνόπαυσης, την ηλικία πρώτου τοκετού, τον αριθμό των παιδιών, τον θηλασμό και τη διάρκεια του θηλασμού.

Η ηλικία κατά τον πρώτο τοκετό και ο θηλασμός συσχετίστηκαν σημαντικά με το διηθητικό καρκίνωμα του πόρου, αλλά όχι με το διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα. Η σκόπιμη απώλεια βάρους και η ηλικία κατά την εμμηναρχή συσχετίστηκαν σημαντικά με το διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα. Το κάπνισμα, το ιστορικό καλοήθους νόσου του μαστού και ο ΔΜΣ συσχετίστηκαν και με τους δύο υποτύπους.³⁹¹ Η ηλικία κατά την εμμηναρχή και η ηλικία κατά τον πρώτο τοκετό, ο αναλφαβητισμός, το κάπνισμα και το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου ήταν

παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού μεταξύ των γυναικών στο Αφγανιστάν.³⁹²

Από τα περιγραφικά αποτελέσματα φάνηκε ότι, το 38,5% του δείγματος αναφέρει οικογενειακό ιστορικό καρκίνου μαστού.

Στην Ελλάδα, ο καρκίνος του μαστού είναι η πιο συχνή κακοήθεια στις γυναίκες και αφορά το 23% όλων των τύπων καρκίνου. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας περίπου 87 γυναίκες σε έναν ελληνικό πληθυσμό 100.000 θα αναπτύξουν καρκίνο του μαστού στη διάρκεια της ζωής τους με ένα σχετικά μικρό ποσοστό να ταξινομείται ως κληρονομικό.³⁹³

Η κληρονομικότητα μιας επιβλαβούς μετάλλαξης σε ένα από τα δύο γονίδια ευαισθησίας στον καρκίνο του μαστού, BRCA 1 και 2, σχετίζεται με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού κατά τη διάρκεια της ζωής.³⁹⁴ Ο δια βίου κίνδυνος καρκίνου του μαστού σε γυναίκες φορείς μετάλλαξης BRCA1 κυμαίνεται από 51% έως 87%.³⁹⁵

Το γονίδιο ευαισθησίας στον καρκίνο του μαστού 2 (BRCA2) είναι το κύριο που σχετίζεται με κληρονομικούς καρκίνους. Αυτό το γονίδιο (BRCA2), ανακαλύφθηκε το 1995 και εκφράζεται σε διάφορους ιστούς ως μέρος της φυσιολογικής γενετικής αρχιτεκτονικής που είναι εγγενής σε όλους τους ανθρώπους. Οι ασθενείς με σύνδρομο κληρονομικού καρκίνου του μαστού και των ωοθηκών έχουν 50% έως 80% κίνδυνο να αναπτύξουν καρκίνο του μαστού και 30% έως 50% κίνδυνο να αναπτύξουν καρκίνο των ωοθηκών. Αυτό το σύνδρομο δεν σχετίζεται μόνο με πρόωμη έναρξη καρκίνου του μαστού και των ωοθηκών, αλλά αυξάνει επίσης τον κίνδυνο για καρκίνο του παγκρέατος, του στομάχου, του λάρυγγα, της σάλπιγγας, του κακοήθους δέρματος, του μελανώματος των οφθαλμών και του προστάτη. Η συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε φορείς μετάλλαξης BRCA2 είναι 12,50%, δηλαδή 5 φορές μεγαλύτερη από αυτή σε φορείς χωρίς μετάλλαξη. Ο αθροιστικός κίνδυνος καρκίνου του μαστού σε υγιείς γυναίκες στην Ευρώπη και στην Αμερική ηλικίας 80 ετών που φέρουν τη μετάλλαξη BRCA2 είναι 69%, και ο κίνδυνος καρκίνου του μαστού σε υγιείς φορείς με 2 ή περισσότερες περιπτώσεις καρκίνου του μαστού στην οικογένειά τους είναι περίπου διπλάσιος από αυτόν των φορέων χωρίς οικογενειακό ιστορικό.³⁹⁶

Μελέτη στην Κίνα έδειξε ότι, ο αθροιστικός κίνδυνος καρκίνου του μαστού σε υγιείς γυναίκες ηλικίας 70 ετών που έφεραν μετάλλαξη BRCA2 ήταν 36,5%, που ήταν περίπου 10 φορές μεγαλύτερος από τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού

σε μια μέση υγιή (3,6%). Η συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού στις γυναίκες συγγενείς πρώτου βαθμού φορέων μετάλλαξης BRCA1/2 ήταν σημαντικά υψηλότερη (3,7 φορές και 4,4 φορές για τους φορείς μετάλλαξης BRCA1 και BRCA2, αντίστοιχα) από ό,τι σε μη φορείς. Οι φορείς βλαστικών μεταλλάξεων στα γονίδια BRCA1 και BRCA2 έχουν μέση ηλικία έναρξης 7 χρόνια νωρίτερα από τους φορείς χωρίς μεταλλάξεις και όσοι φέρουν μεταλλάξεις γονιδίων BRCA1 και BRCA2 έχουν μικρότερη ηλικία έναρξης από αυτούς με μία μόνο μετάλλαξη. Επίσης, η ειδική για τον καρκίνο του μαστού επιβίωση είναι χειρότερη σε φορείς μεταλλάξεων BRCA2 παρά σε σποραδικές περιπτώσεις. Επιπλέον, το γονίδιο BRCA2 εκφράζεται σε υψηλότερο επίπεδο στον φυσιολογικό ιστό του μαστού (έκφραση 90%) από ότι στο διηθητικό πορογενές καρκίνωμα του μαστού (69,1% έκφραση).³⁹⁷

Ένας αριθμός γονιδίων υψηλής διείσδυσης, δηλαδή TP53 και PALB2, γονίδια ενδιάμεσης διείσδυσης, δηλαδή CHEK2 και ATM, καθώς και συνδρομικά γονίδια, δηλαδή CDH1, PTEN και STK11, περιλαμβάνονται σε γονιδιακά «προφίλ». Ο πολυγονιδιακός έλεγχος έχει αντικαταστήσει, σε μεγάλο βαθμό, την παραδοσιακή εξέταση ενός μόνο γονιδίου.³⁹⁴ Στην Ελλάδα, μεταξύ 1382 ασθενών με διάγνωση καρκίνου του μαστού σε ηλικία <35 ετών και/ή ισχυρό οικογενειακό ιστορικό, το 31,5% του δείγματος είχε παραλλαγές σε τουλάχιστον ένα γονίδιο. Εκτός από το BRCA1/2, το 4,5% των ασθενών έφεραν παραλλαγές σε γονίδια που προσδίδουν υψηλό και μέτριο κίνδυνο για καρκίνο του μαστού, δηλαδή CHEK2, ATM, TP53 και PALB2.³⁹⁴

Οι Apressos et al.³⁹⁵ πραγματοποίησαν μοριακή ανάλυση των γονιδίων BRCA1 και BRCA2 σε 898 ελληνικές οικογένειες. Συνολικά, μια παθογόνος μετάλλαξη εντοπίστηκε στο 12,9% των 898 συμμετεχόντων οικογενειών. Από τις 116 μεταλλάξεις που εντοπίστηκαν συνολικά το 9% ήταν νέες και το 14,7% ήταν μεγάλες γονιδιωματικές αναδιατάξεις. Φαίνεται ότι, διαφορετικοί τύποι συμβάντων μετάλλαξης στα γονίδια BRCA1 και BRCA2 ευθύνονται για την κληρονομική συνιστώσα του καρκίνου του μαστού/ωοθηκών στον ελληνικό πληθυσμό.

Οι Konstantopoulou et al.,³⁹⁸ διερεύνησαν 473 ασθενείς με καρκίνο μαστού/ωοθηκών με οικογενειακό ιστορικό, με στόχο να καθορίσουν τον επιπολασμό των παθογόνων μεταλλάξεων BRCA1/2 που εμφανίζονται στον ελληνικό πληθυσμό. Παρατηρήθηκε συνολικός επιπολασμός μετάλλαξης 32%.

Η συσχέτιση με τα διαθέσιμα ιστοπαθολογικά δεδομένα έδειξε ότι, το 80% των φορέων BRCA1 παρουσίασαν τριπλό αρνητικό φαινότυπο καρκίνου του μαστού, ενώ το 82% των φορέων BRCA2 είχαν όγκους θετικούς σε υποδοχείς οιστρογόνων. Η πιο κοινή παθολογική μετάλλαξη BRCA 1 στον ελληνικό πληθυσμό είναι η 5382insC που βρίσκεται στο εξόνιο 20 (10% όλων των μεταλλάξεων BRCA 1).³⁹³

Ανάλυση 52 μελετών έδειξε ότι, ο σχετικός κίνδυνος για καρκίνο του μαστού αυξήθηκε με αυξανόμενους αριθμούς προσβεβλημένων συγγενών πρώτου βαθμού. Αναλυτικότερα, σε σύγκριση με γυναίκες που δεν είχαν προσβεβλημένο συγγενή, ο σχετικός κίνδυνος για καρκίνο του μαστού ήταν 1,80, 2,93, και 3,90, για γυναίκες με έναν, δύο και τρεις ή περισσότερους προσβεβλημένους συγγενείς πρώτου βαθμού, αντίστοιχα. Ο σχετικός κίνδυνος ήταν μεγαλύτερος στις νεαρές ηλικίες ενώ για τις γυναίκες μιας δεδομένης ηλικίας, ήταν μεγαλύτερος όσο νεότερος ήταν ο συγγενής κατά τη διάγνωση. Ο κίνδυνος για καρκίνο του μαστού ήταν δύο φορές υψηλότερος μεταξύ των μονοζυγωτικών διδύμων, που μοιράζονται όλα τα γονίδιά τους, από ότι μεταξύ των διζυγωτικών διδύμων, που μοιράζονται τα μισά γονίδιά τους.³⁹⁹

Στη Βόρεια Αμερική, στην Ευρώπη, στο Ισραήλ και στην Αυστραλία, οι γυναίκες που θεωρούνται υψηλού κινδύνου λόγω οικογενειακού ιστορικού καρκίνου του μαστού υποβάλλονται σε μοριακό έλεγχο για μεταλλάξεις στα γονίδια BRCA1 και BRCA2. Δεδομένου ότι, ο καρκίνος του μαστού είναι η πιο συχνά διαγνωσθείσα κακοήθεια μεταξύ των γυναικών στην Ελλάδα, είναι χρήσιμο να ανευρεθούν οι γυναίκες υψηλού κινδύνου να εμφανίσουν τη νόσο. Ο γενετικός έλεγχος παρέχει την ευκαιρία στις γυναίκες που αναγνωρίζονται ως φορείς μιας επιβλαβούς μετάλλαξης να εξετάσουν διάφορες στρατηγικές πρόληψης (π.χ. προφυλακτική μαστεκτομή ή/και ωοθηκεκτομή, ταμοξιφαίνη) ή εντατικό έλεγχο (π.χ. ετήσια μαγνητική τομογραφία, μαστογραφία).⁴⁰⁰

Η μαστεκτομή είναι αποτελεσματική στην πρόληψη της ανάπτυξης καρκίνου του μαστού καθώς μειώνει τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού κατά 90% ή περισσότερο, με υπολειπόμενο κίνδυνο 1% έως 2% στους φορείς μετάλλαξης BRCA1 και BRCA2. Χωρίς μαστεκτομή μείωσης του κινδύνου, ο κίνδυνος καρκίνου του μαστού σε φορείς μετάλλαξης BRCA1 και BRCA2 είναι περίπου 70%.⁴⁰¹

Η έγκαιρη διάγνωση όχι μόνο επιτρέπει την πρόληψη και θεραπεία ασθενών με καρκίνο του μαστού που σχετίζεται με BRCA2, αλλά μπορεί επίσης να βοηθήσει στον εντοπισμό νέων θεραπευτικών στόχων σε γενετικό επίπεδο, παρέχοντας μια επιστημονική βάση για εξατομικευμένη πρόληψη και θεραπεία του καρκίνου του μαστού και περαιτέρω καθοδήγηση της διάγνωσης και της θεραπείας.³⁹⁷

Σχετικά με τον τρόπο ζωής, τα περιγραφικά αποτελέσματα έδειξαν ότι, το 33,6% του δείγματος κάπνιζε, εκ των οποίων το 53,6% κάπνιζε περισσότερα από 15 τσιγάρα ημερησίως. Επιπλέον, αλκοόλ καταλάωνε το 36,3%, με καθημερινή χρήση ή 2-3 φορές την εβδομάδα το 40,1%. Το 74,3% του δείγματος δεν ακολουθούσε καμία σωματική άσκηση ή μία ώρα την εβδομάδα ενώ το 30,9% περπατούσε περισσότερο από 60' την ημέρα. Επίσης, η στατιστική ανάλυση έδειξε ότι, οι γυναίκες με μη διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα είχαν μικρότερο χρόνο σωματικής άσκησης.

Οι αλλαγές στον τρόπο ζωής και τα κοινωνικο-πολιτισμικά περιβάλλοντα έχουν αντίκτυπο στον επιπολασμό παραγόντων, που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο του καρκίνου του μαστού. Επιπλέον, η αύξηση του ποσοστού των γυναικών στο εργατικό δυναμικό οδήγησε σε αναβολή της εγκυμοσύνης, με λιγότερα παιδιά, σε υπερβολικό συνολικό και κοιλιακό λίπος και σωματική αδράνεια.⁴⁰²

Μεταξύ των προεμμηνοπαυσιακών και μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών, ένας υγιεινός τρόπος ζωής συσχετίστηκε με 22% και 31% μειώσεις στον κίνδυνο διηθητικού καρκίνου του μαστού, αντίστοιχα. Στοιχεία υποδηλώνουν ότι, έως και το 50% των περιπτώσεων καρκίνου του μαστού μπορεί να προληφθούν με την τήρηση πρακτικών υγιεινού τρόπου ζωής. Παράγοντες που αφορούν στον τρόπο ζωής, συμπεριλαμβανομένης της παχυσαρκίας (σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες), της υπερβολικής κατανάλωσης αλκοόλ, της σωματικής αδράνειας, του καπνίσματος και της ανθυγιεινής διατροφής, έχουν συσχετιστεί θετικά με τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού.³⁹⁰

Το κάπνισμα και η έκθεση στο παθητικό κάπνισμα έχουν συνδεθεί με υψηλότερο κίνδυνο καρκίνου του μαστού στις γυναίκες.⁴⁰³

Η υψηλότερη ποσότητα καπνίσματος κατά τη διάρκεια της ζωής συσχετίζεται θετικά με τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Πειραματικά στοιχεία έχουν δείξει ότι, οι χημικές ενώσεις που βρίσκονται στον καπνό του τσιγάρου

μπορούν να προκαλέσουν καρκίνο του μαστού σε τρωκτικά και έχουν εντοπιστεί προϊόντα προσθήκης DNA που σχετίζονται με το κάπνισμα και μετάλλαξη p53 στον ιστό του μαστού. Τα αποτελέσματα μελετών κούρτης υποστήριξαν αυτές τις πειραματικές μελέτες, με θετικές συσχετίσεις μεταξύ του καπνίσματος και του κινδύνου καρκίνου του μαστού, ειδικά για τις γυναίκες που ξεκίνησαν το κάπνισμα πριν από τον πρώτο τοκετό.⁴⁰⁴

Ο σχετικός κίνδυνος καρκίνου του μαστού που σχετίζεται με το κάπνισμα ήταν μεγαλύτερος για τις γυναίκες με οικογενειακό ιστορικό της νόσου.⁴⁰⁵ Σύμφωνα με τους Jones et al,⁴⁰⁵ παραμένουν ερωτήματα σχετικά με τον βαθμό στον οποίο αυτή η συσχέτιση καπνίσματος και καρκίνου του μαστού είτε είναι συνέπεια της σύγχυσης από τη χρήση αλκοόλ, είτε ο κίνδυνος αυξάνεται εάν το κάπνισμα ξεκινά στην εφηβεία ή πριν τον πρώτο τοκετό και εάν ο κίνδυνος τροποποιείται από το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού.

Η βιβλιογραφία υποστηρίζει μέτρια συσχέτιση μεταξύ του καπνίσματος και του καρκίνου του μαστού ιδιαίτερα σε γυναίκες που καπνίζουν για μεγάλο χρονικό διάστημα (διάρκεια, ένταση, αθροιστική έκθεση) ή καπνίζουν για μεγάλο χρονικό διάστημα πριν από την πρώτη τους εγκυμοσύνη. Ο αριθμός των ετών που κάπνισαν πριν από την πρώτη πλήρη εγκυμοσύνη συσχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο καρκίνου του μαστού συγκριτικά με τα έτη που κάπνισαν μετά την εγκυμοσύνη.⁴⁰⁶

Σημαντικά υψηλότερος κίνδυνος καρκίνου του μαστού παρατηρήθηκε σε ενεργούς καπνιστές με υψηλή ένταση και διάρκεια καπνίσματος, καθώς και με την έναρξη του καπνίσματος στην εφηβεία. Υψηλότερος κίνδυνος καρκίνου του μαστού βρέθηκε μεταξύ γυναικών που είχαν καπνίσει για ≥ 50 χρόνια ή περισσότερο σε σύγκριση με όσες δεν είχαν καπνίσει στη ζωή τους. Η αναλογία κινδύνου ήταν 1,45 σε σύγκριση με μη καπνίστριες σε όλη τη ζωή χωρίς έκθεση στο παθητικό κάπνισμα. Ο αυξημένος κίνδυνος καρκίνου του μαστού παρέμεινε έως και 20 χρόνια μετά τη διακοπή του καπνίσματος.³⁵⁰

Το ενεργό κάπνισμα συσχετίστηκε με το λοβιακό καρκίνο παρά με τον πορώδη καρκίνο και με όγκους που ήταν θετικοί σε ορμονικούς υποδοχείς (τόσο για τα οιστρογόνα όσο και για την προγεστερόνη).³⁵⁰

Παρατηρείται συσχέτιση μεταξύ της δόσης του παθητικού καπνίσματος και του κινδύνου καρκίνου του μαστού. Σε σύγκριση με γυναίκες που δεν κάπνιζαν ποτέ και δεν εκτέθηκαν σε παθητικό κάπνισμα στο σπίτι ή στην εργασία, οι

σημερινές, πρώην και εκτεθειμένες παθητικές καπνίστριες διέτρεχαν αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του μαστού.⁴⁰⁷ Παρατηρούνται αυξήσεις κατά 9% και 20% στον κίνδυνο καρκίνου του μαστού στις καπνίστριες γυναίκες και στις μη καπνίστριες, αντίστοιχα, που εκτίθενται σε παθητικό κάπνισμα.⁴⁰³

Μεταξύ γυναικών που δεν είχαν καπνίσει ποτέ, μετά από προσαρμογή για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, εκείνες με την πιο εκτεταμένη έκθεση στο παθητικό κάπνισμα (≥ 10 χρόνια έκθεση στην παιδική ηλικία, ≥ 20 χρόνια έκθεση ως ενήλικας στο σπίτι και ≥ 10 χρόνια έκθεση ως ενήλικες στην εργασία) είχαν 32% μεγαλύτερο κίνδυνο καρκίνου του μαστού σε σύγκριση με εκείνους που δεν είχαν ποτέ εκτεθεί στο παθητικό κάπνισμα.³⁵⁰

Ο μαστικός ιστός προσλαμβάνει πολλές από τις καρκινογόνες ουσίες του καπνού που βρίσκονται συνήθως στην κυκλοφορία των καπνιστών, συμπεριλαμβανομένων των πολυκυκλικών αρωματικών υδρογονανθράκων, των αρωματικών αμινών και των N-νιτροζαμινών. Επιπλέον, η χρήση καπνού αυξάνει τη συχνότητα των μεταλλάξεων του γονιδίου p53 στους όγκους του μαστού σε επίπεδα συμβατά με αυτά που βρίσκονται στον καρκίνο του πνεύμονα.⁴⁰⁶

Η συσχέτιση του καπνίσματος με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού είναι βιολογικά εύλογη, ειδικά όταν η έκθεση συμβαίνει σε ορισμένες κρίσιμες περιόδους. Ζωικά μοντέλα έχουν δείξει ότι ο μαστικός ιστός μπορεί να είναι ιδιαίτερα ευαίσθητος σε καρκινογόνες εκθέσεις κατά τα έτη από την έναρξη της εφηβείας έως την πρώτη πλήρη εγκυμοσύνη. Τα επιθηλιακά κύτταρα του μαστού δεν διαφοροποιούνται πλήρως παρά μόνο μετά την πρώτη πλήρη εγκυμοσύνη. Έτσι, η περίοδος μεταξύ της έναρξης της εφηβείας και της πρώτης πλήρους εγκυμοσύνης μπορεί να είναι μια περίοδος υψηλότερου κινδύνου έναρξης καρκίνου.³⁵⁰

Το κάπνισμα έχει αντι-οιστρογονικές επιδράσεις. Δεδομένου ότι τα οιστρογόνα είναι ένας καλά εδραιωμένος παράγοντας κινδύνου για καρκίνο του μαστού, αυτές οι αντιοιστρογονικές επιδράσεις του καπνίσματος μπορεί να καλύψουν ή να μετριάσουν τις πιθανές καρκινογόνες επιδράσεις του.⁴⁰⁶

Σε μια μελέτη, το κάπνισμα συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο σε μη παχύσαρκες γυναίκες. Μία από τις πιθανές εξηγήσεις για την έλλειψη συσχέτισης μεταξύ του καπνίσματος και του κινδύνου καρκίνου του μαστού στις παχύσαρκες γυναίκες είναι ότι, μπορεί να οφείλεται στην αλληλεπίδραση μεταξύ του καπνίσματος και των οιστρογόνων. Το κάπνισμα μειώνει το επίπεδο των

οιστρογόνων, το οποίο είναι ο κύριος μεσολαβητής του μηχανισμού με τον οποίο η παχυσαρκία προάγει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.⁴⁰⁸

Οι αντιοιστρογονικές επιδράσεις που σχετίζονται με το κάπνισμα μπορεί να έχουν αντισταθμίσει τις καρκινογόνες επιδράσεις του καπνίσματος στους παχύσαρκους καπνιστές σε σύγκριση με τους παχύσαρκους μη καπνιστές.⁴⁰⁸

Η σωματική δραστηριότητα μειώνει τον κίνδυνο μετεμμηνοπαυσιακού καρκίνου του μαστού. Επιπλέον, κατά τη διάρκεια της επικουρικής θεραπείας για τον καρκίνο του μαστού μπορεί να μειώσει τις δυσμενείς παρενέργειες, μειώσει την υποτροπή και να αυξήσει την επιβίωση. Η σωματική δραστηριότητα βελτιώνει τη φυσική κατάσταση, τη σωματική λειτουργία, την κόπωση και την ποιότητα ζωής σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού. Ωστόσο, η επίδρασή της εξαρτάται από τον τρόπο με τον οποίο σχεδιάζεται η παρέμβαση ως μέρος της αποκατάστασης του καρκίνου του μαστού (χρόνος έναρξης, τύπος, ένταση και δόσεις), καθώς και από την προθυμία συμμετοχής των ασθενών.⁴⁰⁹

Προγενέστερη μελέτη έδειξε ότι μεταξύ των φορέων BRCA1/2, η σωματική δραστηριότητα και το φυσιολογικό σωματικό βάρος συνέβαλαν στην καθυστέρηση της ηλικίας στην έναρξη του καρκίνου του μαστού.⁴¹⁰

Επιπλέον, η εθελοντική σωματική άσκηση είχε ως αποτέλεσμα χαμηλότερη εβδομαδιαία ανάπτυξη όγκου σε πορώδη καρκίνωμα *in situ* και βελτίωσε τη διάμεση επιβίωση. Η σωματική άσκηση μειώνει τον κίνδυνο θνησιμότητας από καρκίνο του μαστού έως και 45% περιορίζοντας την επιθετικότητα, καθώς επίσης μειώνει τον κίνδυνο διάγνωσης καρκίνου του μαστού κατά 14%. Αυτά τα οφέλη μπορεί να αποδοθούν στην αύξηση της αιμάτωσης των ιστών και της συνολικής κατάστασης οξυγόνωσης, ενώ παράλληλα μειώνεται η φλεγμονή.⁴¹¹

Κατά τη διάρκεια παρακολούθησης 6,7 ετών σε γυναίκες που διαγνώστηκαν με πορογενές καρκίνωμα *in situ* η θνησιμότητα από όλες τις αιτίες ήταν αυξημένη μεταξύ εκείνων που ήταν ενεργείς καπνίστριες ένα χρόνο πριν από τη διάγνωση έναντι μη καπνιστών και μειώθηκε μεταξύ γυναικών, οι οποίες πριν τη διάγνωση είχαν υψηλότερα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας για ≥ 5 ώρες την εβδομάδα έναντι καμίας δραστηριότητας. Έναντι καμίας δραστηριότητας, τα μέτρια επίπεδα σωματικής δραστηριότητας (2-5 ώρες την εβδομάδα) μετά τη διάγνωση συσχετίστηκαν με μειωμένη θνησιμότητα από κάθε αιτία. Η ειδική για τον καρκίνο θνησιμότητα ήταν αυξημένη μεταξύ των καπνιστών και η θνησιμότητα από

καρδιαγγειακά νοσήματα μειώθηκε με την αύξηση των επιπέδων σωματικής δραστηριότητας.⁴¹²

Ομοίως μελέτη που εκπονήθηκε από τους Zhong et al.,⁴¹³ και συμπεριέλαβε δέκα μελέτες κοόρτης έδειξε ότι, οι γυναίκες που συμμετείχαν σε μέτρια έως υψηλά επίπεδα σωματικής δραστηριότητας πριν και μετά τη διάγνωση διέτρεχαν μειωμένο κίνδυνο θνησιμότητας από όλες τις αιτίες σε σύγκριση με γυναίκες με μικρή έως καθόλου φυσική δραστηριότητα.

Ο συνδυασμός δίαιτας και άσκησης έχει καλύτερο έλεγχο των επιβλαβών μορφών και επιπέδων οιστρογόνων και επομένως αντιπροσωπεύει την καλύτερη στρατηγική για την πρόληψη της ανάπτυξης καρκίνου του μαστού για μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.⁴¹⁴

Επιπλέον, η παρούσα μελέτη έδειξε ότι, αλκοόλ κατανάλωνε το 36,3%, με καθημερινή χρήση ή 2-3 φορές την εβδομάδα το 40,1%.

Οι γυναίκες που κατανάλωναν μέτρια επίπεδα αλκοόλ, είτε πριν είτε μετά τη διάγνωση, είχαν καλύτερη καρδιαγγειακή και συνολική επιβίωση από ότι οι μη πότες.⁴¹⁵ Η κατανάλωση αλκοόλ αυξάνει τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού ακόμη και σε πολύ χαμηλή δόση. Η παθογόνος επίδραση του αλκοόλ στον καρκίνο του μαστού θα μπορούσε να οφείλεται στην επιγενετική μεθυλίωση του DNA στις θέσεις CpG.⁴¹⁶

Σε σύγκριση με γυναίκες που δεν έπιναν ποτέ, οι γυναίκες που κατανάλωναν επτά ή περισσότερα αλκοολούχα ποτά την εβδομάδα είχαν σχεδόν διπλάσιο κίνδυνο για διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα θετικού ορμονικού υποδοχέα αλλά όχι αυξημένο κίνδυνο διηθητικού πορογενές καρκινώματος με θετικούς υποδοχείς ορμονών.⁴¹⁷

Η συμμόρφωση με τις κατευθυντήριες γραμμές της Αμερικανικής Εταιρείας Καρκίνου (ACS) το 2020. για το Δείκτη μάζας σώματος, τη σωματική δραστηριότητα και την κατανάλωση αλκοόλ θα μπορούσε να μειώσει τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού για μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και γυναίκες με αυξημένο οικογενειακό κίνδυνο.⁴¹⁸

Μελέτη σε 942 γυναίκες έδειξε ότι, το 13,2% δεν ήταν πρόθυμες να περιορίσουν την κατανάλωση αλκοόλ για να μειώσουν τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Οι γυναίκες ηλικίας 60 ετών και άνω ήταν περισσότερο από δύο φορές απρόθυμες να μειώσουν την πρόσληψη αλκοόλ σε σύγκριση με τις νεότερες. Οι γυναίκες με ετήσιο οικογενειακό εισόδημα άνω των 200.000 δολαρίων ήταν 1,75

φορές πιο απρόθυμες να μειώσουν την κατανάλωση αλκοόλ σε σύγκριση με τις λιγότερο εύπορες. Η απροθυμία δεν συσχετίστηκε με τη φυλή/εθνικότητα, την εκπαίδευση, την ύπαρξη μέλους της οικογένειας πρώτου βαθμού με καρκίνο, την αντίληψη για την υγεία, την αντίληψη κινδύνου καρκίνου του μαστού ή τον Δείκτη Μάζας Σώματος.⁴¹⁹

Ο μη διηθητικός μη ειδικός πορογενής καρκίνος παρατηρείται συχνότερα στις γυναίκες πρωτοβάθμιας εκπαίδευσης.

Σε σύγκριση με γυναίκες με χαμηλότερο μορφωτικό επίπεδο, οι γυναίκες με υψηλότερο είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Οι γυναίκες με υψηλότερο μορφωτικό επίπεδο είναι πιθανό να έχουν προχωρημένη ηλικία κατά την πρώτη γέννηση και λιγότερα παιδιά, γεγονός, που τις θέτει σε υψηλότερο κίνδυνο να αναπτύξουν καρκίνο του μαστού. Επιπλέον, ένα υψηλότερο επίπεδο εκπαίδευσης έχει βρεθεί ότι σχετίζεται με μεταγενέστερη έναρξη της εμμηνόπαυσης, που αποτελεί παράγοντα κινδύνου για τον καρκίνο του μαστού.⁴²⁰

Το μορφωτικό επίπεδο των ασθενών είναι μια σημαντική πτυχή για τον έλεγχο των παραγόντων κινδύνου αλλά και της τακτικής χρήσης μεθόδων προσυμπτωματικού ελέγχου.⁴²¹

Ως γνωστό, το κοινωνικό περιβάλλον επηρεάζει τη συμπεριφορά υγείας, διαμορφώνοντας πρότυπα, παρέχοντας ή όχι περιβαλλοντικές ευκαιρίες για συμμετοχή σε συγκεκριμένες συμπεριφορές, μειώνοντας ή παράγοντας άγχος και θέτοντας περιορισμούς στην ατομική επιλογή. Το μορφωτικό επίπεδο είναι καλός δείκτης για παράγοντες που συνδέονται με την κοινωνική θέση και είναι σημαντικοί για την υγεία. Για παράδειγμα, η επίδραση του εισοδήματος στη θνησιμότητα μειώνεται, όταν η εκπαίδευση περιλαμβάνεται στα προγνωστικά μοντέλα.⁴²¹

Επίσης, ο σπουδαίος ρόλος του μορφωτικού επιπέδου δεν περιορίζεται μόνο στο ίδιο το άτομο. Οι ασθενείς με χαμηλό στάδιο καρκίνου του μαστού ήταν πιο πιθανό να έχουν πατέρες με υψηλό μορφωτικό επίπεδο. Μετά την προσαρμογή για την ηλικία, τις συννοσηρότητες, την οικογενειακή κατάσταση και τον μαστογραφικό έλεγχο, οι συμμετέχοντες με πατέρες υψηλής μόρφωσης είχαν 60% λιγότερες πιθανότητες να έχουν υψηλό στάδιο καρκίνου του μαστού σε σύγκριση με εκείνους με λιγότερο μορφωμένους.⁴²²

Ο υψηλότερος αλφαριθμητισμός στην υγεία συνδέεται με βελτιωμένα αποτελέσματα υγείας, μια συσχέτιση, που πιθανότατα οδηγείται από μεγαλύτερες

ευκαιρίες εργασίας και πρόσβαση σε χρήσιμους πόρους για τη διατήρηση της υγείας.⁴²²

Διηθητικός πορογενής καρκίνος παρατηρήθηκε συχνότερα στις καπνίστριες και όσες κάνουν συστηματικά χρήση αλκοόλ.

Υπολογίζεται ότι, υπάρχει αύξηση του κινδύνου για καρκίνο του μαστού κατά 10% ανά 10 gr αιθανόλης που καταναλώνεται κάθε μέρα.³⁹⁹ Σε μια μελέτη κοόρτης μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών, η κατανάλωση αλκοόλ δεν συσχετίστηκε με κίνδυνο πορογενές καρκίνου *in situ*.⁴²³

Η κατανάλωση τουλάχιστον ενός αλκοολούχου ποτού την ημέρα κατά μέσο όρο συσχετίζεται θετικά με τον διηθητικό καρκίνο του μαστού για γυναίκες με προγενέστερη διάγνωση πορογενές καρκινώματος *in situ*. Η τροποποίηση της κατανάλωσης αλκοόλ θα μπορούσε να είναι μια στρατηγική για τις γυναίκες με ιστορικό πορογενές καρκινώματος *in situ* προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος διηθητικού καρκίνου του μαστού.⁴²⁴

Οι Baglia et al.,⁴²⁵ βρήκαν μια σχέση δόσης-απόκρισης μεταξύ του αριθμού ποτών ανά εβδομάδα και του κινδύνου για λοβιακά καρκινώματα, με 52% υψηλότερο κίνδυνο μεταξύ εκείνων που πίνουν τουλάχιστον 7 ποτά την εβδομάδα σε σύγκριση με όσους δεν πίνουν ποτέ. Η κατανάλωση τουλάχιστον 4 ποτών την εβδομάδα συσχετίστηκε με τον κίνδυνο και των δύο διηθητικών λοβιακών και πορώδη καρκινωμάτων.

Οι Donat-Vargas et al.⁴²⁶ διερεύνησαν την επίδραση της κατανάλωσης αλκοόλ σε όλη τη διάρκεια της ζωής μιας γυναίκας στην ανάπτυξη καρκίνου εντοπίστηκαν τέσσερις κατηγορίες αλκοόλ. Η πρώτη περιελάμβανε γυναίκες (45%) με χαμηλή κατανάλωση αλκοόλ (<5 g/ημέρα) καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής τους. Η δεύτερη περιλάμβανε εκείνες (33%) που σταδιακά πέρασαν από χαμηλή κατανάλωση αλκοόλ στην εφηβεία σε μέτρια στην ενήλικη ζωή (5 έως <15 g/ημέρα), χωρίς ποτέ να έχουν υψηλή κατανάλωση, οι γυναίκες στην τρίτη κατηγορία (16%) πέρασαν από τη μέτρια κατανάλωση στην εφηβεία, σε χαμηλότερη κατανάλωση στην ενήλικη ζωή. Οι γυναίκες στο τέταρτη κατηγορία (6%) πέρασαν από τη μέτρια κατανάλωση αλκοόλ στην εφηβεία στην υψηλότερη κατανάλωση στην ενήλικη ζωή (≥ 15 g/ημέρα), χωρίς ποτέ να έχουν χαμηλή κατανάλωση αλκοόλ. Σε σύγκριση με την πρώτη κατηγορία, η τέταρτη διπλασίασε τον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού (OR 2,19), ακολουθούμενη από την τρίτη (OR 1,44) και τελικά από τη δεύτερη (OR 1,17). Το μέγεθος του κινδύνου για καρκίνο

του μαστού ήταν μεγαλύτερο σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ειδικά σε εκείνες με λιποβαρή ή φυσιολογικό βάρος. Όταν η κατανάλωση αλκοόλ εξετάστηκε ανεξάρτητα σε κάθε στάδιο της ζωής, ≥ 15 g/ημέρα κατανάλωσης αλκοόλ στην εφηβεία συσχετίστηκε ισχυρά με τον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού που ακολουθείται από την κατανάλωση στην ενήλικη ζωή.⁴²⁶

Τόσο για τις προεμμηνοπαυσιακές όσο και για τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, υψηλότερα επίπεδα σωματικής δραστηριότητας ($>$ ή $=17,6$ ώρες MET/εβδομάδα έναντι μη δραστηριότητας) συσχετίστηκαν με 30-60% μείωση του κινδύνου σχεδόν όλων των υποτύπων του υποδοχέα οιστρογόνου (ER) και του υποδοχέα προγεστερόνης (PR).⁴²⁷

Οι γυναίκες που ανέφεραν στο ιστορικό τους ως καλοήθεις παθήσεις του μαστού το αδένωμα, συχνότερα εμφάνισαν μη διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα.

Τα ινοαδενώματα είναι ο πιο κοινός τύπος καλοήθους όγκου, που συχνά εμφανίζεται στις γυναίκες τόσο πριν όσο και μετά την εμμηνόπαυση.⁴²⁸ Σταδιακά ειδικά μετά τα τέλη της δεκαετίας των 40 ετών, τα ινοαδενώματα μειώνονται σε μέγεθος με τη μείωση των επιδράσεων των οιστρογόνων, ενώ μερικές φορές εξελίσσονται σε εκφυλιστικό ινοαδένωμα.⁴²⁸

Ο καρκίνος του μαστού μπορεί να αναπτυχθεί επί εδάφους ινοαδενώματος ή γειτονικά στον ιστό του μαστού. Το διηθητικό καρκίνωμα μπορεί να συγκρατηθεί στα ίδια τα ινοαδενώματα προερχόμενα από τον γειτονικό ιστό του μαστού.⁴²⁹ Οι βλάβες εντός ενός ινοαδενώματος, αναφέρθηκαν για πρώτη φορά από τους Cheatele και Cutler το 1931.⁴³⁰

Όπως αναφέρουν οι Dupont et al.⁴³¹, ο κίνδυνος ανάπτυξης διηθητικού καρκίνου του μαστού είναι περίπου 2,17 φορές μεγαλύτερος μεταξύ των ασθενών με ινοαδένωμα σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς. Περίπου τα δύο τρίτα των καρκινωμάτων εντός των ινοαδενωμάτων είναι λοβιακά και το υπόλοιπο ένα τρίτο είναι πορογενή ή μικτά.⁴³² Προγενέστερη μελέτη των Diaz et al.⁴³³, ανέφερε ότι ο κυρίαρχος τύπος κακοήθειας στο ινοαδένωμα ήταν το καρκίνωμα in situ (95%), με ίση κατανομή μεταξύ λοβιακού και πορογενούς καρκινώματος.

Η συχνότητα εμφάνισης καρκινώματος που προκύπτει από ινοαδένωμα είναι σπάνια με αναφερόμενο εύρος που κυμαίνεται από 0,002% έως 0,1%.⁴²⁸ Οι περιπτώσεις καρκίνου του μαστού εντός ινοαδενώματος τυπικά εμφανίζονται σε μεγαλύτερη ηλικία από τα καθαρά ινοαδενώματα, με μέση ηλικία ανίχνευσης μεταξύ 40 και 52 ετών.⁴³⁰ Ομοίως, οι Hammood et al.⁴³², υποστηρίζουν ότι, η

προχωρημένη ηλικία και το ισχυρό οικογενειακό ιστορικό αποτελούν παράγοντες κινδύνου για κακοήγη εξαλλαγή των ινοαδενωμάτων. Ένας από τους σημαντικούς δείκτες κακοήθους εξαλλαγής ενός ινοαδενώματος είναι η αύξηση του μεγέθους και του πάχους της μάζας με την προχωρημένη ηλικία.⁴³² Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς που έχουν οικογενειακό ιστορικό συγκριτικά με εκείνους χωρίς κανένα παράγοντα κινδύνου και σε ασθενείς ηλικίας άνω των 35 ετών με ινοαδένωμα που είναι μεγαλύτερο από 2 cm.

Οι Wu et al,⁴³⁴ αναφέρουν περίπτωση ασθενούς με μακρύ ιστορικό ινοαδενώματος που στη συνέχεια εξελίχθηκε κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης σε διηθητικό πορογενή καρκίνο με μετάσταση λεμφαδένων. Αν και σπάνιο, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο κίνδυνος κακοήθειας εντός ενός ινοαδενώματος.⁴²⁹ Τα ευρήματα απεικόνισης μαγνητικής τομογραφίας σε μια γυναίκα 42 ετών με διηθητικό-μη ειδικό πορογενή καρκίνο in situ σε ένα ινοαδένωμα ανέδειξαν μια οζώδη περιοχή εντός της μάζας και διαφορές στην αγγείωση μεταξύ του ινοαδενώματος και του διηθητικού-μη ειδικού πορογενή καρκίνου in situ.⁴³⁵

Τα ινοαδενώματα ταξινομούνται σε απλά ή σύνθετα ανάλογα με τα ιστολογικά τους χαρακτηριστικά. Τα σύνθετα ινοαδενώματα διαφέρουν από τα απλά ινοαδενώματα λόγω της παρουσίας κύστεων (3 mm), σκληρυντικής αδενώσεως, επιθηλιακών αποπιτανώσεων ή θηλωδών αποκρινών αλλαγών. Τα περισσότερα ινοαδενώματα είναι κλινικά αναγνωρίσιμα. Στο 25% των περιπτώσεων τα ινοαδενώματα είναι μη ψηλαφητά και διαγιγνώσκονται με μαστογραφία και υπερηχογράφημα.⁴³⁶ Περισσότερο συχνά σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού κυρίως τα σύνθετα ινοαδενώματα, αυτά με πολλαπλασιαστική νόσο που συνοδεύει ινοαδενώματα και όταν υπάρχει σχετικό οικογενειακό ιστορικό ασθενών με ινοαδενώματα.⁴²⁹

Ο κακοήθης μετασχηματισμός στο σύνθετο ινοαδένωμα σχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με το ποσοστό του επιθηλιακού πολλαπλασιασμού εντός του ινοαδενώματος παρά με την παρουσία του ίδιου του ινοαδενώματος.⁴³⁷ Τα ευρήματα κακοήθειας εντός ενός ινοαδενώματος είναι συνήθως αυτά του καρκινώματος in situ: <15% είναι διηθητικού καρκίνου του μαστού.⁴²⁸ Λόγω της συνήθως καλά καθορισμένης φύσης των ινοαδενωμάτων που μοιάζει με κάψουλα, η κακοήθεια στο εσωτερικό ενός ινοαδενώματος συχνά θεωρείται πιο καλοήθης από άλλους τύπους καρκίνου του μαστού.⁴³⁴ Επειδή η κακοήθεια είναι σπάνια στο

ινοαδένωμα, η συντηρητική αντιμετώπιση με παρακολούθηση είναι αποδεκτή εκτός εάν η μάζα έχει προχωρήσει σε μέγεθος.⁴³⁷

Το 2015, οι Hubbard et al.⁴³⁸, προσπάθησαν να καθορίσουν κριτήρια για την εκτομή των ινοαδενωμάτων. Συγκεκριμένα, η ηλικία μεγαλύτερη από 35 ετών, ακίνητη ή κακώς περιγεγραμμένη μάζα, μέγεθος μεγαλύτερο από 2,5 εκατοστά ή βιοψία μη οριστική για ινοαδενώματα ήταν παράγοντες κινδύνου για μη ινοαδενωματικές βλάβες που προκύπτουν μέσα στα ινοαδενώματα.

Η υπερηχογραφική εξέταση καρκινωμάτων που προκύπτουν από ινοαδένωμα δείχνει ακανόνιστα όρια. Η μαστογραφία μπορεί να δείξει ασαφή όρια και μικροαποτιτανώσεις, αλλά είναι δύσκολη η διάγνωση ινοαδενωμάτων που φιλοξενούν καρκίνωμα. Οι μικροαποτιτανώσεις στη μαστογραφία είναι δείκτης του κακοήθους μετασχηματισμού του όγκου.⁴³² Η ηλικία ενός όγκου αντανακλάται συνήθως από ασβεστώσεις. Η μικροασβεστοποίηση ενδεχομένως αποκρύπτει εστίες καρκινώματος in situ όταν είναι μικρές, διακλαδισμένου τύπου και ετερογενείς. Ωστόσο, πολλές απεικονίσεις μπορεί να μην είναι αξιόπιστες για να αποφασιστεί εάν μια συγκεκριμένη ασβεστοποίηση είναι προϊόν κακοήθους ή καλοήθους διαδικασίας.⁴³⁶ Άλλες μελέτες αναφέρουν απουσία μικροαποτιτανώσεων.⁴³⁹ Από ακτινολογικής άποψης, τα ινοαδενώματα που περιέχουν εστίες καρκινώματος in situ δεν μπορούν να διακριθούν από τις καλοήθεις βλάβες και θα μπορούσε να αποτελεί μακροπρόθεσμο παράγοντα κινδύνου για διηθητικό καρκίνο μαστού.⁴³⁶

Η διάγνωση του καρκινώματος που αναπτύσσεται από ινοαδένωμα είναι δυνατή με εκτομή της βλάβης και ιστοπαθολογική εξέταση. Η συμπεριφορά του διηθητικού καρκινώματος που αναπτύσσεται από ινοαδένωμα δεν διαφέρει από τον καρκίνο του μαστού. Επομένως, οι μέθοδοι θεραπείας δεν διαφέρουν.⁴²⁹

Οι κλινικοί γιατροί και οι ακτινολόγοι θα πρέπει να δίδουν προσοχή στα κακοήθη απεικονιστικά χαρακτηριστικά, όταν μια μάζα παρακολουθείται ως ινοαδένωμα.⁴²⁹ Οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να γνωρίζουν την πιθανότητα καρκινώματος εντός ενός ινοαδενώματος, ιδιαίτερα σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας, και να προβαίνουν σε έγκαιρη χειρουργική αξιολόγηση και παρακολούθηση όλων των μαζών του μαστού.⁴³⁰

Συχνότερα ο μη διηθητικός μη ειδικός πορογενής καρκίνος μαστού παρατηρήθηκε σε άτομα με συννοσηρότητα, κυρίως σε αυτά που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη.

Υπολογίζεται ότι, το 10% έως 20% των ασθενών με καρκίνο του μαστού έχουν σακχαρώδη διαβήτη. Παράγοντες κινδύνου για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 είναι η ηλικία και η παχυσαρκία, οι οποίοι είναι επίσης παράγοντες κινδύνου για καρκίνο του μαστού.⁴⁴⁰

Μελέτη στην οποία συμμετείχαν 5181 γυναίκες (μέση ηλικία 56±12) με νεοδιαγνωσθέντα καρκίνο του μαστού ανέδειξε την υπέρταση (n = 1566, 30%), τον σακχαρώδη διαβήτη (n = 1196, 23%), την ισχαιμική καρδιοπάθεια (n=152, 3%) και τη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια πνευμονοπάθεια (n 108, 2 %) ως τις πλέον συχνές συννοσηρότητες. Στη συγκεκριμένη μελέτη το υψηλότερο ποσοστό καρκίνου του μαστού διαγνώστηκε στην ηλικιακή ομάδα των 50-59 ετών (28%).⁴⁴¹

Οι γυναίκες με σακχαρώδη διαβήτη έχουν 15-20% αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού σε σύγκριση με γυναίκες χωρίς διαβήτη. Η συνολική θνησιμότητα μετά τη διάγνωση του καρκίνου του μαστού είναι 30-60% υψηλότερη στις γυναίκες με σακχαρώδη διαβήτη σε σύγκριση με τις γυναίκες χωρίς διαβήτη ακόμη και μετά από προσαρμογή του σταδίου του όγκου. Ο καρκίνος του μαστού σε γυναίκες με σακχαρώδη διαβήτη διαγιγνώσκεται σε προχωρημένο στάδιο σε σύγκριση με γυναίκες χωρίς.⁴⁴²

Οι γυναίκες που είχαν σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 πριν από τη διάγνωση του καρκίνου του μαστού έτειναν να έχουν υψηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας σε σύγκριση με γυναίκες χωρίς διαβήτη μετά από προσαρμογή για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες. Ομοίως, οι ασθενείς που διαγνώστηκαν με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 κατά ή μετά τη διάγνωση του καρκίνου του μαστού είχαν αυξημένη θνησιμότητα συγκριτικά με γυναίκες χωρίς σακχαρώδη διαβήτη.⁴⁴³

Τρεις μηχανισμοί έχουν υποστηριχθεί για τη συσχέτιση του σακχαρώδη διαβήτη με τον καρκίνο του μαστού: α) ενεργοποίηση της οδού ινσουλίνης, β) ενεργοποίηση της οδού του αυξητικού παράγοντα που μοιάζει με ινσουλίνη (Insulin like Growth Factor, IGF-1) και γ) ρύθμιση των ενδογενών ορμονών του φύλου. Ένας άλλος μηχανισμός είναι η χρόνια υπεργλυκαιμία που θα μπορούσε να αυξήσει τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού, γνωστό ως φαινόμενο Warburg, σύμφωνα με το οποίο τα καρκινικά κύτταρα χρησιμοποιούν τη γλυκόζη με διαφορετικό τρόπο σε σχέση με τα φυσιολογικά (καταναλώνουν τη γλυκόζη με μικρότερη απόδοση ενέργειας). Η υπεργλυκαιμία σχετίζεται με αυξημένο επίπεδο IGF-1 και φλεγμονώδεις κυτοκίνες, επηρεάζοντας τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων, την απόπτωση και τη μετάσταση.⁴⁴⁰

Η ινσουλίνη είναι επίσης μιτογόνο που έχει σημαντικό ρόλο στον καρκίνο του μαστού. Η έκφραση του υποδοχέα ινσουλίνης διεγείρεται από την ινσουλίνη στις κυτταρικές σειρές του καρκίνου του μαστού και η υπερέκφρασή της μπορεί να οδηγήσει σε κακοήγη μετασχηματισμό των επιθηλιακών κυττάρων του μαστού και ενεργοποίηση ογκογονιδίων. Η αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη μπορεί να οδηγήσει σε αντανακλαστική υπερινσουλιναιμία, προκαλώντας αύξηση της σύνθεσης ανδρογόνων και μειωμένη παραγωγή οιστρογόνων. Η αντίσταση στην ινσουλίνη και η μειωμένη παραγωγή οιστρογόνων έχουν ως αποτέλεσμα μια σύνθετη μεταβολική διαταραχή, που συμβάλλει στην ανάπτυξη καρκίνου σε όργανα με υψηλή ζήτηση οιστρογόνων, συμπεριλαμβανομένου του μαστού, του ενδομητρίου και των ωοθηκών.⁴⁴⁰

Λόγω της υπεργλυκαιμίας ή της υπερινσουλιναιμίας, ο σακχαρώδης διαβήτης έχει επίδραση στην πρόγνωση του καρκίνου του μαστού. Η ειδική για τον καρκίνο επιβίωση μειώθηκε σε γυναίκες με μη φυσιολογική γλυκαιμική κατάσταση, ενώ τα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας σχετίζονται με χειρότερη έκβαση (μακρινή υποτροπή και θάνατος), ανεξάρτητα από τον Δείκτη Μάζας Σώματος.⁴⁴²

Οι όγκοι που συνδέονται με τον σακχαρώδη διαβήτη μπορεί να εκκρίνουν κυτοκίνες, ειδικά όσοι εκκρίνουν μεγάλες ποσότητες ιντερλευκίνης-6, που σχετίζεται με φλεγμονώδη σηματοδότηση και αντίσταση στην ινσουλίνη. Στον καρκίνο του μαστού με υποδοχείς οιστρογόνων, τα αντι-οιστρογονικά φάρμακα τείνουν να ρυθμίζονται προς τα άνω από την αλληλεπίδραση μεταξύ του υποδοχέα IGF-1 και του υποδοχέα οιστρογόνου. Στον θετικό υποδοχέα του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα τύπου 2 (HER2), έχει παρατηρηθεί αυξημένη αντοχή σε φάρμακα (π.χ. τραστουζουμάμπη), που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία αυτού του καρκίνου, ως αποτέλεσμα της υπερέκφρασης του HER2. Η δραστηριότητα της τραστουζουμάμπης διαταράσσεται από την αυξημένη έκφραση του υποδοχέα IGF-1.⁴⁴⁰

Οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με καρκίνο του μαστού που έλαβαν θεραπεία με αντι-οιστρογόνα έχουν υψηλή επίπτωση αντίστασης στην ινσουλίνη και σακχαρώδη διαβήτη.⁴⁴⁴ Για παράδειγμα, μελέτη στην οποία συμμετείχαν επιζώντες από καρκίνο του μαστού έδειξε ότι, η επικουρική ταμοξιφαίνη συσχετίστηκε με 2,2 φορές κίνδυνο σακχαρώδη διαβήτη ενώ οι αναστολείς της αρωματάσης συσχετίστηκαν με 4,2 φορές κίνδυνο σακχαρώδη διαβήτη.⁴⁴⁵

Λόγω των επιπλοκών του σακχαρώδη διαβήτη, οι ασθενείς με καρκίνο του μαστού είναι λιγότερο πιθανό να λάβουν θεραπείες για τον καρκίνο του μαστού, όπως επικουρική χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία. Οι θεράποντες ιατροί χρησιμοποιούν χημειοθεραπεία λιγότερο συχνά ή επιθετικά για τη θεραπεία ασθενών με καρκίνο του μαστού και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 λόγω της πιθανότητας νοσηλείας για τοξικότητα της χημειοθεραπείας και της αύξησης της θνησιμότητας λόγω καρκίνου του μαστού.⁴⁴³

Οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη υπό νεοεπικουρική χημειοθεραπεία που έλαβαν θεραπεία με μετφορμίνη εμφάνισαν καλύτερη απόκριση στη θεραπεία σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν άλλους τύπους αντιδιαβητικών φαρμάκων. Η προσθήκη μετφορμίνης στη χημειοθεραπεία σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου, δεν είχε καμία επίδραση στη συνολική επιβίωση.⁴⁴⁶

Οι γυναίκες με σακχαρώδη διαβήτη είναι πιο πιθανό να είναι παχύσαρκες. Οι προεμμηνοπαυσιακές παχύσαρκες γυναίκες τείνουν να αναπτύξουν όγκους αρνητικούς στους ορμονικούς υποδοχείς.⁴⁴⁷ Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 είναι αρνητικός προγνωστικός παράγοντας για τον καρκίνο του μαστού σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.⁴⁴⁸ Ο προσυμπτωματικός έλεγχος για τον καρκίνο του μαστού είναι σημαντικός σε γυναίκες με σακχαρώδη διαβήτη για τη διάγνωση του καρκίνου στο πιο πρώιμο δυνατό στάδιο.⁴⁴²

Οι γυναίκες με μη διηθητικό λοβιακό καρκίνο συχνότερα καταναλώναν μεγαλύτερη ποσότητα γάλακτος.

Η συσχέτιση κατανάλωσης γάλατος και κινδύνου του καρκίνου του μαστού έχει μελετηθεί εδώ και πολλά χρόνια. Η προγενέστερη μετα-ανάλυση 10 μελετών που δημοσιεύθηκαν από το 1981 έως το 1990 έδειξε μέτρια αύξηση στον κίνδυνο καρκίνου του μαστού σε υψηλότερη κατανάλωση γάλακτος.⁴⁴⁹ Ωστόσο, μεταγενέστερα δεν βρέθηκε μια σημαντική συσχέτιση του γάλακτος ή των γαλακτοκομικών προϊόντων και του καρκίνου του μαστού.⁴⁵⁰

Το πλήρες γάλα και το τυρί έχουν υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά που ενδεχομένως να αυξάνουν τον κίνδυνο. Αντίθετα, ορισμένα συστατικά του γάλακτος όπως το ασβέστιο και η βιταμίνη D έχουν υποτεθεί ότι, μειώνουν τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού.⁴⁵⁰

Μια άλλη πρόκληση κατά την αξιολόγηση του γάλακτος και των γαλακτοκομικών προϊόντων σε σχέση με τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού είναι η

διερεύνηση των θρεπτικών συστατικών στη διατροφή. Τα άτομα με υψηλή κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων ενδέχεται να καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες κρέατος ή άλλων τροφών με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά που θα μπορούσαν να συμβάλουν σε αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Είναι δύσκολο να διαχωριστούν πλήρως οι επιπτώσεις της πρόσληψης γάλακτος από αυτές άλλων διατροφικών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένης της πρόσληψης διαφόρων τύπων λίπους.⁴⁵⁰

Επιπλέον, η μέση πρόσληψη γάλακτος θα πρέπει αξιολογείται μεταξύ διαφορετικών πληθυσμών. Για παράδειγμα, ένα επίπεδο κατανάλωσης που ορίζεται ως «χαμηλό» σε έναν πληθυσμό μπορεί να θεωρείται «υψηλό» σε έναν άλλο. Για κάποιους πληθυσμούς, η ημερήσια πρόσληψη γάλακτος μπορεί να αναγνωρίζεται ως η υψηλότερη κατηγορία ενώ κατά άλλους, κατανάλωση γάλακτος >3μερίδες/ημέρα ως υψηλότερη και η κατανάλωση ≤1μερίδα/ημέρα ως η χαμηλότερη κατηγορία. Σε ορισμένες περιπτώσεις, οι ερευνητές δεν αναφέρουν το επίπεδο κατανάλωσης, γεγονός, που καθιστούσε αδύνατη τη σύγκριση των επιπτώσεων σε παρόμοια επίπεδα κατανάλωσης σε άλλες μελέτες.⁴⁵⁰ Παρατηρήθηκε 5% μείωση του κινδύνου καρκίνου του μαστού για αύξηση της κατανάλωσης ενός ποτηριού/εβδομάδα, σε προεμμηνοπαυσιακές και σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.⁴⁵¹

Άλλες σημαντικές προκλήσεις που σχετίζονται με την αξιολόγηση των γαλακτοκομικών προϊόντων είναι η υπόθεση ότι, τα γαλακτοκομικά προϊόντα μειώνουν τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού λόγω της περιεκτικότητας τους σε βιταμίνη D. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, οι περισσότεροι κατασκευαστές προσθέτουν βιταμίνη D σε πολλά προϊόντα, συμπεριλαμβανομένου του γάλακτος και της μαργαρίνης. Αυτές οι διαφορές υποδηλώνουν ότι, υπάρχουν διαφορετικές πρακτικές σχετικά με την ενίσχυση της βιταμίνης D σε πολλές χώρες του κόσμου. Εάν η βιταμίνη D είναι το συστατικό των γαλακτοκομικών προϊόντων που επηρεάζει τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού, οι συγκρίσεις θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη όχι μόνο τα γαλακτοκομικά προϊόντα αλλά και το επίπεδο της βιταμίνης D.⁴⁵⁰ Η βιταμίνη D με την οποία εμπλουτίζονται τα γαλακτοκομικά προϊόντα έχει αντικαρκινογόνο ρόλο δεσμεύοντας έναν υποδοχέα βιταμίνης D στα επιθηλιακά κύτταρα του μαστού, ο οποίος με τη σειρά του προάγει τη μεταγραφή γονιδίων που εμπλέκονται στην αντιπροπλασιαστική και προαποπτωτική δράση στα κύτταρα.⁴⁵²

Ένα άλλο σημαντικό ερώτημα είναι εάν η αγελάδα έλαβε βόεια αυξητική ορμόνη, αυξάνοντας έτσι πιθανώς τα επίπεδα ινσουλινοειδών αυξητικών παραγόντων-1 στο γάλα, τα οποία με τη σειρά τους διεγείρουν τα κακοήθη κύτταρα να αναπτυχθούν ταχύτερα. Μελέτες που προσδιορίζουν τη συσχέτιση με ορισμένους ορμονικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες μπορεί να βοηθήσουν στην κατανόηση της σχέσης των γαλακτοκομικών προϊόντων και του κινδύνου καρκίνου του μαστού.⁴⁵⁰

Επιπλέον, τα γαλακτοκομικά προϊόντα είναι η κύρια πηγή ασβεστίου. Το ενδοκυτταρικό ασβέστιο ρυθμίζει τη σύνθεση συστατικών που σχετίζονται με τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των κυττάρων και η υψηλή πρόσληψη ασβεστίου αποδείχθηκε ότι καταστέλλει τον υπερπολλαπλασιασμό των επιθηλιακών μαστικών κυττάρων σε ποντίκια. Δεδομένου ότι η μέση πρόσληψη ασβεστίου είναι χαμηλότερη σε κάποιους πληθυσμούς, η πρόσθετη πρόσληψη ασβεστίου από την υψηλότερη πρόσληψη γάλακτος μπορεί να αποφέρει όφελος έναντι του κινδύνου καρκίνου του μαστού.⁴⁵²

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι, οι γυναίκες με μη διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα έχουν μικρότερο χρόνο σωματικής άσκησης, καταναλώνουν λιγότερες μερίδες οσπρίων και λαχανικών όπως επίσης έχουν ένα ή το πολύ δύο γεύματα την ημέρα. Οι γυναίκες με διηθητικό πορογενή καρκίνο καταναλώνουν περισσότερες μερίδες από σνακ/επιδόρπια.

Παράγοντες του τρόπου ζωής, όπως η διατροφή, επηρεάζουν σημαντικά τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Η Δυτικού τύπου διατροφή συσχετίστηκε με 36% αύξηση του κινδύνου για διηθητικό πορογενή καρκίνο του μαστού και 45% για διηθητικό λοβιακό καρκίνο.⁴⁵³ Οι Xiao et al.⁴⁵⁴, έδειξαν ότι ένα δυτικό διατροφικό πρότυπο συσχετίστηκε με 14% αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του μαστού. Η θετική συσχέτιση μεταξύ ενός δυτικού διατροφικού προτύπου και του κινδύνου καρκίνου του μαστού ήταν σημαντική μεταξύ των μετεμμηνοπαυσιακών αλλά όχι προεμμηνοπαυσιακών γυναικών.⁴⁵⁴ Επισημαίνεται ότι, πρέπει να συνεκτιμώνται άλλοι παράγοντες, όπως ο δείκτης μάζας σώματος, το οικογενειακό ιστορικό, το κάπνισμα, οι οποίοι ενδέχεται να συγχέουν τη σχέση του καρκίνου του μαστού με τα διατροφικά πρότυπα.⁴⁵³

Οι γυναίκες με υψηλή πρόσληψη λαχανικών, φρούτων, σόγιας, γάλατος, πουλερικών, ψαριών, και χαμηλή πρόσληψη δημητριακών-κρέατος-τουρσί έχουν μειωμένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού.⁴⁵⁵ Η Μεσογειακή Διατροφή, η οποία

χαρακτηρίζεται από υψηλή πρόσληψη φρούτων, λαχανικών, ψαριών και ελαιόλαδου συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού (ειδικά για θετικό υποδοχέα οιστρογόνου (ER) και αρνητικό υποδοχέα προγεστερόνης (PR). Προτείνεται ότι, η Μεσογειακή Διατροφή μειώνει τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού λόγω των υψηλών αντιοξειδωτικών της συστατικών. Αναλυτικότερα, η Μεσογειακή Διατροφή περιέχει ουσίες με αντικαρκινογόνες ιδιότητες, όπως φυτοστερόλες, βιταμίνες C και E και βήτα-καροτίνη, που έχουν προστατευτικές λειτουργίες μέσω αντιοξειδωτικών επιδράσεων στον μεταβολισμό των οιστρογόνων και στη μείωση του πολλαπλασιασμού των κυττάρων.⁴⁵³

Η υψηλή πρόσληψη κόκκινου κρέατος, ζωικών λιπών και επεξεργασμένων υδατανθράκων σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο, ενώ η πρόσληψη φρούτων, λαχανικών, δημητριακών ολικής αλέσεως και διαιτητικών ινών έχει συνδεθεί με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού.⁴⁵⁴ Η κατανάλωση ομάδων λαχανικών και φρούτων όπως τα σκούρα πράσινα φυλλώδη λαχανικά, τα σταυρανθή λαχανικά, τα καρότα και οι ντομάτες, η μπανάνα, το καρπούζι, το πεπόνι συσχετίστηκαν αντιστρόφως με τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Μια αντίστροφη συσχέτιση παρατηρήθηκε επίσης για την πρόσληψη βιταμίνης A, καροτίνης, βιταμίνης C, βιταμίνης E και φυτικών ινών.⁴⁵⁶

Ο συνδυασμός πρόσληψης φρούτων και λαχανικών σχετίζεται με μείωση του κινδύνου καρκίνου του μαστού.⁴⁵⁷ Η επίδραση της πρόσληψης φρούτων και λαχανικών στην πρόγνωση του καρκίνου του μαστού είναι αμφιλεγόμενη. Η μετα-ανάλυση των Peng et al.⁴⁵⁸ δεν βρήκε σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ της πρόσληψης φρούτων και λαχανικών και της πρόγνωσης του καρκίνου του μαστού.

Η ανεπάρκεια της 25-υδροξυβιταμίνης D (25-OHD), η οποία είναι η κυκλοφορούσα μορφή της βιταμίνης D είναι διαδεδομένη σε νεότερους και παχύσαρκους ασθενείς με καρκίνο του μαστού. Οι όγκοι των ασθενών με ανεπάρκεια 25-OHD ήταν πιο συχνοί σε διηθητικό πορογενή καρκίνο και προχωρημένου βαθμού.⁴⁵⁹

Τα άτομα με μη διηθητικό μη ειδικό πορογενή καρκίνο έχουν μεγαλύτερη περιφέρεια μέσης και ισχίων.

Η παχυσαρκία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο διηθητικού καρκίνου του μαστού.⁴⁶⁰ Οι περισσότεροι ερευνητές έχουν τονίσει τον ρόλο της συνολικής παχυσαρκίας (αξιολογούμενη με το Δείκτη μάζας σώματος), παρά της κεντρικής παχυσαρκίας, στις αιτιολογίες των κακοηθειών. Επειδή η μεταβολική διαταραχή

που υποστηρίζεται από την ινσουλίνη και τον αυξητικό παράγοντα που μοιάζει με ινσουλίνη (IGF) είναι ένας πιθανός μηχανισμός στην καρκινογένεση, η κεντρική παχυσαρκία μπορεί να αποτελεί υψηλότερη απειλή για τον κίνδυνο καρκίνου συγκριτικά με τη συνολική παχυσαρκία. Επιπλέον, όσον αφορά την αγγειογένεση του όγκου και τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, το ενδοκοιλιακό λίπος έχει υποτεθεί ότι, είναι βιολογικά διαφορετικό από το λίπος σε άλλες περιοχές.⁴⁶¹

Φαίνεται ότι, η αποκλειστική χρήση του δείκτη μάζας σώματος δεν αντικατοπτρίζει πλήρως την κατανομή λίπους στο ανθρώπινο σώμα. Για παράδειγμα, οι ασθενείς με καρκίνο του μαστού που ελάμβαναν επικουρική χημειοθεραπεία παρουσιάζουν αλλαγές στη σύσταση του σώματος χωρίς αντίστοιχη αλλαγή του βάρους. Κατά τις τελευταίες δεκαετίες, η αναλογία μέσης/ισχίων προτείνεται για τη μέτρηση της κεντρικής παχυσαρκίας.⁴⁶² Σχεδόν οι μισές γυναίκες με καρκίνο του μαστού έχουν κεντρική παχυσαρκία, φαινόμενο που είναι ιδιαίτερος σοβαρό, όταν αυξάνεται ο χρόνος επιβίωσης.⁴⁶² Η αναλογία μέσης-ισχίων συσχετίστηκε θετικά με τον προεμμηνοπαυσιακό κίνδυνο καρκίνου του μαστού, ιδιαίτερα για αρνητικούς υποδοχείς οιστρογόνων (ER-) και αρνητικούς υποδοχείς προγεστερόνης (PR-).⁴⁶³

Στη βιβλιογραφία, η παχυσαρκία εκτιμάται με το Δείκτη Μάζας Σώματος. Το υπερβολικό βάρος ή η παχυσαρκία σχετίζεται με τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού, αλλά μόνο σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, με αύξηση του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) της τάξης των 5 kg/m² με αποτέλεσμα 8% αύξηση του κινδύνου νόσου. Αντίθετα στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, το υπερβολικό βάρος σχετίζεται με μείωση αυτού του κινδύνου. Στην μετεμμηνοπαυση, τα αυξημένα επίπεδα οιστρογόνων οφείλονται σε εξωαδενική παραγωγή στον λιπώδη ιστό, ενώ στην προεμμηνοπαυση, η μείωση της σύνθεσης γυναικείων ορμονών, που σχετίζεται με κύκλους ανωορρηξίας σε παχύσαρκες γυναίκες, πιθανώς εξηγεί την αντίστροφη συσχέτιση με τον καρκίνο του μαστού.³⁹⁹

Οι παχύσαρκες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έχουν σχετικά υψηλές συγκεντρώσεις οιστραδιόλης στον ορό και αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού.⁴⁶⁴ Επίσης, οι παχύσαρκες γυναίκες με πυκνό στήθος είχαν έξι φορές αυξημένο κίνδυνο για μετεμμηνοπαυσιακό καρκίνο του μαστού σε σύγκριση με τις λιποβαρείς γυναίκες.⁴⁶⁰ Στις παχύσαρκες γυναίκες μετά την εμμηνοπαυση, ο καρκίνος του μαστού εντοπίζεται συχνότερα σε πιο προχωρημένα στάδια.⁴⁶⁰ Οι παχύσαρκες γυναίκες με καρκίνο του μαστού εμφάνισαν υψηλότερα ποσοστά

μεγάλων και αδιαφοροποίητων όγκων με μασχαλιαία εισβολή συγκριτικά με τις μη παχύσαρκες γυναίκες.⁴⁶⁵ Οι παχύσαρκες γυναίκες με καρκίνο του μαστού διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας για όλες τις αιτίες σε σύγκριση με τις μη παχύσαρκες γυναίκες.⁴⁶⁶

Ένας αυξανόμενος αριθμός ασθενών που είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι κατά την έναρξη της θεραπείας του καρκίνου αποκτούν επιπλέον βάρος ως επιπλοκή της θεραπείας. Υπολογίζεται ότι περίπου το 70% των επιζώντων από καρκίνο του μαστού είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι. Αυτή η τάση προς αυξημένη παχυσαρκία σε επιζώντες καρκίνου μπορεί να επηρεάσει τα σχετιζόμενα με τον καρκίνο αποτελέσματα.⁴⁶⁷ Η αύξηση του σωματικού βάρους σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού, η οποία αποδίδεται σε πλήθος παραγόντων, όπως η χημειοθεραπεία, η λήψη φαρμάκων λόγω χημειοθεραπείας, όπως η δεξαμεθαζόνη, η αμηνόρροια που σχετίζεται με τη θεραπεία, η μειωμένη σωματική δραστηριότητα και η «συναισθηματική πολυφαγία».⁴⁶² Μεταξύ των γυναικών με καρκίνο του μαστού που αύξησαν το βάρος σώματος μετά τη διάγνωση του καρκίνου του μαστού, η κάθε αύξηση 5 κιλών συσχετίστηκε με 12% αύξηση στη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες, 13% αύξηση στη θνησιμότητα λόγω καρκίνου του μαστού και 19% αύξηση στη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα.⁴⁶⁸

Ο διηθητικός πορογενής καρκίνος παρατηρήθηκε στις μικρότερες ηλικίες του δείγματος.

Περίπου το 6,6% όλων των περιπτώσεων καρκίνου του μαστού διαγιγνώσκονται σε γυναίκες ηλικίας μικρότερης των 40 ετών, το 2,4% σε γυναίκες ηλικίας μικρότερης των 35 ετών και το 0,65% σε γυναίκες ηλικίας μικρότερης των 30 ετών.⁴⁶⁹

Οι νέοι ασθενείς με καρκίνο του μαστού αντιμετωπίζουν πολυάριθμες ψυχολογικές προκλήσεις, με μεγαλύτερη συχνότητα ριζικής μαστεκτομής, πρόωρης εμμηνόπαυσης και υπογονιμότητας.⁴⁷⁰ Ο καρκίνος του μαστού σε νεαρές γυναίκες ηλικίας <35 ετών έχει υψηλότερο ποσοστό θνησιμότητας σε σύγκριση με τον γηραιότερο πληθυσμό των γυναικών.^{470,471}

Η ευρεία υιοθέτηση της μαστογραφίας προσυμπτωματικού ελέγχου τα τελευταία 30 χρόνια έχει οδηγήσει σε αυξημένη ανίχνευση του πορογενή καρκίνου *in situ*, ώστε πλέον να αντιπροσωπεύει περισσότερο από το 20% των καρκίνων του μαστού που διαγιγνώσκονται στις νεότερες ηλικίες στις ΗΠΑ.⁴⁷²

Ο καρκίνος του μαστού σε νεαρές γυναίκες είναι πιο επιθετικού υποτύπου, όπως τριπλός αρνητικός ή HER2-θετικός και είναι πιο πιθανό να παρουσιαστεί σε προχωρημένο στάδιο, είτε λόγω του βιολογικού επιθετικού υποτύπου του είτε λόγω της χαμηλής υποψίας και καθυστερημένης διάγνωσης. Αυτό μπορεί να μεταφραστεί σε περισσότερες τοπικές υποτροπές και απομακρυσμένες μεταστάσεις, γεγονός, που συμβάλλει στη χειρότερη έκβαση των νεαρών γυναικών με καρκίνο του μαστού.⁴⁶⁹

Ο καρκίνος του μαστού στις νεαρές γυναίκες (<40 ετών) είναι διαφορετικός από αυτόν που εμφανίζεται σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας (>60 ετών). Οι κύριες διαφορές είναι ο αρνητικός υποδοχέας οιστρογόνου, η πολυκεντρική θέση, ο υψηλότερος ιστολογικός βαθμός, οι τριπλά αρνητικοί όγκοι και ο υψηλότερος δείκτης Ki-67.⁴⁷⁰ Ειδικότερα, οι ασθενείς με διηθητικό λοβιακό καρκίνο ήταν μεγαλύτερης ηλικίας και είχαν μεγαλύτερους όγκους συγκριτικά με τις ασθενείς με διηθητικό πορογενή καρκίνο. Επιπλέον, οι όγκοι στο διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα ήταν πιο συχνά θετικοί σε ορμονικούς υποδοχείς και χαμηλότερου ιστολογικού βαθμού.⁴⁷³

Τα άτομα με μη διηθητικό μη ειδικό πορογενή καρκίνο έχουν μεγαλύτερη ηλικία εμμηνόπαυσης σε σχέση με αυτές με διηθητικό πορογενή.

Μεταξύ γυναικών όλων των ηλικιών, υπάρχουν ενδείξεις ότι ο καρκίνος του μαστού *in situ* σχετίζεται με μεγαλύτερη ηλικία στο πρώτο τρίμηνο εγκυμοσύνης (δηλαδή, τουλάχιστον 37 εβδομάδες κύησης), μεταγενέστερη ηλικία στην εμμηνόπαυση και χαμηλό προεμμηνόπαυσιακό Δείκτη Μάζας Σώματος.⁴⁷⁴ Η νεαρότερη ηλικία στην εμμηνόπαυση συνδέθηκε με υψηλότερο κίνδυνο για πορογενή καρκινώματα αλλά χαμηλότερο κίνδυνο για λοβιακά και διηθητικά πορώδη καρκινώματα.⁴⁷⁵ Μεταξύ των γυναικών που βίωσαν την εμμηνόπαυση σε μικρότερη ηλικία, παρατηρήθηκε υψηλότερος κίνδυνος για πορογενή καρκινώματα *in situ*. Μια πιθανή βιολογική υπόθεση για αυτό το εύρημα μπορεί να εξηγηθεί από τη σχέση μεταξύ της μειωμένης μαστογραφικής πυκνότητας του μαστού και της εμμηνόπαυσης. Η υψηλότερη μαστογραφική πυκνότητα του μαστού σχετίζεται με χαμηλότερη μαστογραφική ευαισθησία. Μια πιθανή επίπτωση της νεότερης εμμηνόπαυσιακής ηλικίας είναι ότι η μαστογραφική πυκνότητα θα έχει μειωθεί επίσης σε νεαρότερη ηλικία, γεγονός που δυνητικά καθιστά το πορογενή καρκινώματα *in situ* πιο ορατό σε μια μαστογραφία κατά τη διάρκεια του προληπτικού ελέγχου.⁴⁷⁵

Η πρόωγη εμμηναρχή και η όψιμη εμμηνόπαυση αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού στις γυναίκες με την παράταση των συνολικών αναπαραγωγικών ετών των γυναικών. Οι ενδογενείς ορμόνες των ωοθηκών είναι πιο σχετικές για τους λοβιακούς όγκους παρά για τους πορογενείς όγκους και ο κίνδυνος καρκίνου του μαστού ήταν περίπου 40% υψηλότερος στις προεμμηνοπαυσιακές από ό,τι στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες της ίδιας ηλικίας.⁴⁷⁶

Υπάρχουν ενδείξεις ότι οι θετικοί για τους υποδοχείς οιστρογόνων και οι λοβώδεις καρκίνοι του μαστού είναι πιο ευαίσθητοι στις ορμόνες των ωοθηκών από ότι οι αρνητικοί σε υποδοχείς οιστρογόνων και οι καρκίνοι του πόρου. Όχι μόνο οι θετικοί σε υποδοχείς οιστρογόνων και οι λοβώδεις όγκοι επηρεάζονται έντονα από την εμμηνόπαυση, αλλά οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που χρησιμοποιούν ορμονοθεραπεία έχουν μεγαλύτερη αύξηση στους θετικούς υποδοχείς οιστρογόνων από τους αρνητικούς σε υποδοχείς οιστρογόνων όγκους και στους λοβιακούς από τους καρκίνους του μαστού. Επιπλέον, οι θεραπείες αποκλεισμού οιστρογόνων βελτιώνουν την επιβίωση για τον θετικό σε υποδοχέα οιστρογόνων, αλλά όχι για τον αρνητικό σε υποδοχέα οιστρογόνων καρκίνο του μαστού.⁴⁷⁶

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Για τη μελέτη της φυσικής εξέλιξης μια ασθένειας, απαιτούνται μακροχρόνιες έρευνες. Παρόλο που συγκριτικά με αντίστοιχες μελέτες η παρούσα έρευνα έχει ικανοποιητικό αριθμό δειγμάτων, για την εξαγωγή σίγουρων αποτελεσμάτων είναι αναγκαία περισσότερα δείγματα.

Ένας σημαντικός περιορισμός της έρευνας είναι ότι πολλές από τις συμμετέχουσες έπαιρναν ήδη αντιλιπιδαιμική αγωγή και ως εκ τούτου, εάν είχαν ανταποκριθεί στη θεραπεία, τα ποσοστά δυσλιπιδαιμίας στο δείγμα θα είναι πολύ μεγαλύτερο.

Επίσης, ένα ποσοστό του δείγματος ελάμβαναν διάφορα καρδιαγγειακά/αντιυπερτασικά φάρμακα που επηρεάζουν τα επίπεδα των λιπιδίων του αίματος, όπως β-αναστολείς, διουρητικά βρόχου, θειαζιδικά διουρητικά (υψηλές δόσεις) κλπ.

Αυτός ο περιορισμός θα μπορούσε να ξεπεραστεί με μακροχρόνιες προοπτικές επιδημιολογικές μελέτες μεταξύ ασθενών με δυσλιπιδαιμία. Ωστόσο οι μελέτες αυτές θα απαιτούσαν παρακολούθηση για πολλά χρόνια.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από 501 γυναίκες με καρκίνο του δείγματος το μεγαλύτερο ποσοστό 69,3% είχε ηλικία πάνω από 51 ετών και το 59,4% ήταν υπέρβαρες/παχύσαρκες.

Το 52,5% έπασχε από διηθητικό πορογενή καρκίνο, το 32,1% από μη διηθητικό-μη ειδικό πορογενή, το 8,6% από διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα και το 6,8% από μη διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα. Το 38,5% αναφέρει οικογενειακό ιστορικό καρκίνο μαστού. Συννοσηρότητα αναφέρει το 40,1%. Καπνίζει το 33,6% και το 53,6% αυτού καπνίζει περισσότερα από 15 τσιγάρα ημερησίως, ενώ χρήση αλκοόλ κάνει το 36,3%, με καθημερινή χρήση ή 2-3 φορές την εβδομάδα το 40,1%. Καθόλου σωματική άσκηση ή μία ώρα την εβδομάδα κάνει το 74,3%.

Παθολογικές τιμές χοληστερίνης είχε το 50,3% του δείγματος, LDL το 33,5%, HDL 4,8% και τριγλυκεριδίων το 38,5%.

Οι γυναίκες με μη διηθητικός μη ειδικό πορογενή καρκίνο μαστού είχαν παθολογικές τιμές ολικής χοληστερόλης, παθολογικές και μεσαίου κινδύνου τιμές HDL, ενώ δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές σε σχέση με τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων. Το διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα παρατηρείται συχνότερα σε γυναίκες ηλικίας μεγαλύτερης των 61 ετών και σε γυναίκες που αύξησαν το σωματικό τους βάρος πάνω από 11 κιλά μετά την εμμηνόπαυση.

Οι γυναίκες με μη διηθητικό μη ειδικό καρκίνο είχαν μεγαλύτερες παθολογικές τιμές ολικής χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων, και χαμηλότερες τιμές HDL.

Από τα παραπάνω ευρήματα της παρούσας μελέτης συμπεραίνεται ότι τόσο η δυσλιπιδαιμία, όσο και ο τρόπος ζωής ευθύνονται για την εμφάνιση του καρκίνου μαστού και συνάδουν με την υπάρχουσα βιβλιογραφία ότι η αιτιολογία του καρκίνου μαστού είναι πολυπαραγοντική. Ωστόσο, για την επιβεβαίωση των παραπάνω ευρημάτων απαιτούνται πολυκεντρικές, προοπτικές μελέτες.

ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΣΧΕΣΗΣ ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑΣ, ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ, ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΩΝ ΣΥΝΗΘΕΙΩΝ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Περίληψη

Εισαγωγή: Η δυσλιπιδαιμία και τα αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης φαίνεται να συνδέονται θετικά με τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Λόγω της γήρανσης του πληθυσμού, ο καρκίνος του μαστού επεκτείνεται με ανησυχητικό ρυθμό, παγκοσμίως. Ως εκ τούτου, οι προσπάθειες για την ελαχιστοποίηση των αυξημένων ποσοστών καρκίνου του μαστού στοχεύουν στους τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου, όπως η δυσλιπιδαιμία μέσω της τροποποίησης της διατροφής και του τρόπου ζωής.

Σκοπός αυτής της μελέτης ήταν η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ δυσλιπιδαιμίας, παχυσαρκίας και τρόπου ζωής με τον καρκίνο μαστού σε προ και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Υλικό και μέθοδος: Στην παρούσα επιδημιολογική μελέτη συμμετείχαν 501 προ και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με καρκίνο του μαστού σε τέσσερα δημόσια νοσοκομεία της Αθήνας. Τα στοιχεία συλλέχθηκαν από τους φακέλους των ασθενών, από τον εργαστηριακό τους έλεγχο και από τη συμπλήρωση ενός ειδικά σχεδιασμένου ερωτηματολογίου, το οποίο περιλάμβανε χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής των ασθενών. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε στο $p < 0,05$.

Αποτελέσματα: Από τις 501 γυναίκες που συμμετείχαν στη μελέτη, το 34% ήταν άνω των 60 ετών. Όσον αφορά το λιπιδαιμικό προφίλ, το 50,3% είχε υψηλά επίπεδα ολικής χοληστερόλης ($240+ \text{ mg/dl}$), το 33,5% είχε υψηλά επίπεδα LDL ($160+ \text{ mg/dl}$), το 38,5% είχε υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων ($200+ \text{ mg/dl}$) και το 77,7 % είχε επίπεδα HDL μέτριου κινδύνου ($41-59 \text{ mg/dl}$). Όσον αφορά στον Δείκτη Μάζας Σώματος, το 59,4% ήταν υπέρβαρες/παχύσαρκες. Σχετικά με τον τύπο του καρκίνου, το 52,5% είχε πορογενές διηθητικό καρκίνωμα, το 32,1% είχε πορογενές μη διηθητικό καρκίνωμα, το 8,6% είχε διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα και το 6,8% είχε μη διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα. Οι γυναίκες με πορογενές μη διηθητικό καρκίνωμα, είχαν υψηλότερες μη φυσιολογικές τιμές ολικής χοληστερόλης, $p=0,006$, τριγλυκεριδίων, $p=0,009$ και χαμηλότερες τιμές HDL, $p=0,005$. Το πορογενές μη διηθητικό καρκίνωμα, ήταν συχνότερο σε γυναίκες που αύξησαν το σωματικό τους βάρος περισσότερο από 10 kg μετά την εμμηνόπαυση,

$p=0,026$, εκείνες της πρωτοβάθμιας και δευτεροβάθμιας εκπαίδευσης, $p<0,001$ και με συννοσηρότητα, $p<0,001$. Επιπλέον, οι συμμετέχοντες με πορογενές μη διηθητικό καρκίνωμα είχαν μεγαλύτερη περιφέρεια μέσης και ισχίου $p=0,007$ και $p<0,012$, αντίστοιχα, και προχωρημένη ηλικία στην εμμηνόπαυση, $p=0,099$. Όσον αφορά στο πορογενές διηθητικό καρκίνωμα, ήταν συχνότερο στις καπνίστριες, $p=0,005$, σε όσες κατανάλωναν τακτικά αλκοόλ, $p=0,010$ και στις μικρότερες ηλικίες, $p<0,001$. Όσον αφορά στο λοβιακό καρκίνωμα, το διηθητικό ήταν πιο συχνό σε γυναίκες άνω των 61 ετών, $p<0,001$. Παρατηρήθηκε μεγαλύτερη παραμονή στο νοσοκομείο σε γυναίκες με διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα του μαστού, $p<0,008$. Οι γυναίκες που ανέφεραν το αδένωμα ως καλοήγη νόσο του μαστού είχαν περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν μη διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα, $p=0,002$ ενώ οι γυναίκες με μη διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα είχαν μικρότερο χρόνο σωματικής άσκησης, $p=0,039$.

Συμπεράσματα: Απαιτούνται επιδημιολογικά δεδομένα με βάση τον πληθυσμό για ακριβή ανάλυση της συσχέτισης μεταξύ δυσλιπιδαιμίας και ανάπτυξης καρκίνου του μαστού με απώτερο στόχο την παροχή κατευθύνσεων για τη θεραπεία και την πρόληψη του καρκίνου.

Λέξεις-κλειδιά: Δυσλιπιδαιμία, χοληστερόλη, καρκίνος μαστού, παράγοντες κινδύνου, γυναίκες

INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN DYSLIPIDEMIA, OBESITY, DIETARY HABITS AND BREAST CANCER

Abstract

Introduction: Dyslipidemia and increased cholesterol levels are showed to be positively associated with breast cancer risk. Due to population ageing, breast cancer is expanding at an alarming rate, globally. Therefore, efforts to minimize increased rates of breast cancer are targeting the modifiable risk factors, such as dyslipidemia through dietary and life style modification.

Aim: The aim of this study was to investigate the association between dyslipidemia, obesity and lifestyle with breast cancer in pre- and postmenopausal women.

Method and material: In the present epidemiological study, were enrolled 501 premenopausal and postmenopausal women with breast cancer in four public hospital in Athens. Data were collected from the patients' records, from their laboratory tests and from the completion of a specially designed questionnaire, which included characteristics of the patients' lifestyle. The level of statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results: Of the 501 women enrolled in the study, 34% was over 60 years old. In terms of lipids profile, 50.3% had high total cholesterol levels (240+ mg/dl), 33.5% had high LDL levels (160+ mg/dl), 38.5% had high triglycerides levels (200+mg/dl) and 77.7% had moderate risk HDL levels(41-59mg/dl). Regarding Body Mass Index, weight and overweight/obese was 59.4%. Concerning type of cancer, 52.5% had invasive ductal carcinoma, 32.1% had non-invasive non ductal, 8.6% had invasive lobular carcinoma and 6.8% had non-invasive lobular carcinoma. Women with non-invasive non-ductal carcinoma had higher abnormal values of total cholesterol, $p=0.006$, triglycerides, $p=0.009$, and lower HDL values, $p=0.005$. In terms of non-invasive non-ductal carcinoma, it was more common in women who increased their body weight over 10 kg after menopause, $p=0.026$, those of primary and secondary education, $p < 0.001$, with comorbidity, $p < 0.001$. Moreover, participants with non-invasive non ductal carcinoma had a larger waist and hip circumference, $p=0.007$ and $p < 0.012$, respectively, and advanced menopausal age, $p=0.099$. Regarding, invasive ductal carcinoma, it was more common in smokers, $p=0.005$, who regularly consumed alcohol, $p=0.010$ and at younger

ages, $p < 0.001$. Concerning lobular carcinoma, the invasive one was more common in women older than 61 years, $p < 0.001$. Longer hospital stay was observed in women with invasive lobular carcinoma of the breast, $p < 0.008$. Women who reported adenoma as a benign breast disease were more likely to develop non-invasive lobular carcinoma, $p = 0.002$ while women with non-invasive lobular carcinoma had a shorter physical exercise time, $p = 0.039$.

Conclusions: Population-based epidemiological data are needed for a more accurate analysis of the association between dyslipidemia and breast cancer development with ultimate goal to provide directions for treatment and prevention of cancer.

Key-words: Dyslipidemia, cholesterol, breast cancer, risk factors, women

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. IARC . *World Cancer Report 2020*. World Health Organization; (2020).
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. . Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* (2021) 0:1–41. Dafni U,
3. Panigoro SS, Sutandyo N, Witjaksono F, et al. The Association Between Triglyceride-Glucose Index as a Marker of Insulin Resistance and the Risk of Breast Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:745236. Published 2021 Oct 11. doi:10.3389/fendo.2021.745236
4. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer*. 2018;103:356–87
5. Autier P, Boniol M, LaVecchia C, et al. Disparities in breast cancer mortality trends between 30 European countries: retrospective trend analysis of WHO mortality database. *BMJ*. 2010;341:c3620
6. Koczkodaj P, Sulkowska U, Gotlib J, Mańczuk M. Breast cancer mortality trends in Europe among women in perimenopausal and postmenopausal age (45+). *Arch Med Sci*. 2019;16(1):146-156. Published 2019 Jul 11. doi:10.5114/aoms.2019.85198
7. Carioli G, Malvezzi M, Rodriguez T, Bertuccio P, Negri E, La Vecchia C. Trends and predictions to 2020 in breast cancer mortality in Europe. *Breast*. 2017 Dec;36:89-95. doi: 10.1016/j.breast.2017.06.003. Epub 2017 Oct 4. PMID: 28988610.
8. Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, Xu F, Lu HJ, Zhu ZY, Shi W, Jiang J, Yao PP, Zhu HP. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *Int J Biol Sci*. 2017 Nov 1;13(11):1387-1397. doi: 10.7150/ijbs.21635. PMID: 29209143; PMCID: PMC5715522.
9. Kamińska M, Ciszewski T, Łopacka-Szatan K, Miotła P, Starosławska E. Breast Cancer Risk Factors. *Prz Menopauzalny* (2015) 14:196–202. doi: 10.5114/pm.2015.54346

10. Ozsoy A, Barca N, Akdal Dolek B, Aktas H, Elverici E, Araz L, et al. . The Relationship Between Breast Cancer and Risk Factors: A Single-Center Study. *Eur J Breast Heal* (2017) 13:145–9. doi: 10.5152/tjbh.2017.3180
11. Ataollahi MR, Sharifi J, Paknahad MR, Paknahad A. Breast Cancer and Associated Factors: A Review. *J Med Life* (2015) 8:6–11.
12. Thiebaut AC, Kipnis V, Chang SC, Subar AF, Thompson FE, Rosenberg PS, et al. Dietary fat and postmenopausal invasive breast cancer in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study cohort. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:451-462.
13. Fortner RT, Sisti J, Chai B, Collins LC, Rosner B, Hankinson SE, et al. . Parity, Breastfeeding, and Breast Cancer Risk by Hormone Receptor Status and Molecular Phenotype: Results From the Nurses' Health Studies. *Breast Cancer Res* (2019) 21:1–9
14. Ortega MA, Fraile-Martínez O, García-Montero C, et al. Physical Activity as an Imperative Support in Breast Cancer Management. *Cancers (Basel)*. 2020;13(1):55. Published 2020 Dec 28. doi:10.3390/cancers13010055
15. Λάγιου Α. Επιδημιολογία και πρόληψη του καρκίνου του μαστού. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής* 2008; 25(6):742-748.
16. Λαβδανίτη Μ. Γυναίκες με καρκίνο μαστού που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία Νοσηλευτική προσέγγιση. *Νοσηλευτική* 2007; 46(2):181–188.
17. Figueroa JD, Davis Lynn BC, Edusei L, et al. Reproductive factors and risk of breast cancer by tumor subtypes among Ghanaian women: A population-based case-control study. *Int J Cancer*. 2020;147(6):1535-1547. doi:10.1002/ijc.32929
18. Ζαφράκας Μ, Αγοραστός Θ, Μπόντης Ι. Ο ρόλος της διατροφής και της παχυσαρκίας στον καρκίνο του μαστού και του γυναικείου γεννητικού συστήματος *ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ & ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ* 2008; 20(1):48-57.
19. Dydjow-Bendek DA, Zagożdżon P. Early Alcohol Use Initiation, Obesity, Not Breastfeeding, and Residence in a Rural Area as Risk Factors for Breast Cancer: A Case-Control Study. *Cancers (Basel)*. 2021;13(16):3925. Published 2021 Aug 4. doi:10.3390/cancers13163925
20. Κόντου Ν, Γεωργίου Γ, Παναγιωτάκος Δ. Διατροφή και Καρκίνος: Ανασκόπηση επιδημιολογικών και κλινικών ερευνών. *Το Βήμα του Ασκληπιού*. 2010; 9(3): 323-343.

21. Hanf V, Gonder U. Nutrition and primary prevention of breast cancer: foods, nutrients and breast cancer risk. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005 Dec 1;123(2):139-49. doi: 10.1016/j.ejogrb.2005.05.011. PMID: 16316809.
22. Jevtic M, Velicki R, Popovic M, Cemerlic-Adjic N, Babovic SS, Velicki L. Dietary influence on breast cancer. *J BUON.* 2010 ;15(3):455-61.
23. Hanf V, Gonder U. Nutrition and primary prevention of breast cancer: foods, nutrients and breast cancer risk. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005;123(2):139-49.
24. Teegarden D, Romieu I, Lelièvre SA. Redefining the impact of nutrition on breast cancer incidence: is epigenetics involved? *Nutr Res Rev.* 2012;25(1):68-95.
25. Bustamante-Marin XM, Merlino JL, Devericks E, Carson MS, Hursting SD, Stewart DA. Mechanistic Targets and Nutritionally Relevant Intervention Strategies to Break Obesity-Breast Cancer Links. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:632284. Published 2021 Mar 17. doi:10.3389/fendo.2021.632284.
26. <https://mammography.gr/anatomia-mastou/> Ημερομηνία πρόσβασης 15/03/2021
27. Quick C., Reed J., Harper S., Saeb - Parsy K. Χειρουργική, 5^η έκδοση, Εκδ. Λαγός, Αθήνα 2018
28. Werner K, Werner P, Helmut L. Εγχειρίδιο Ανατομικής του ανθρώπου με έγχρωμο άτλαντα. Επιμέλεια, μετάφραση Παπαδόπουλος Ν. Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα 1985
29. <http://aktinologiaradiologia.blogspot.com/2015/08/blog-post.html>. Ημερομηνία πρόσβασης 15/03/2021
30. Michael Dixon. ABC of Breast Disease Third Edition Blackwell BMJ 2006, 113:4
31. Μηλιαράς Δ., Κεραμέως - Φόρογλου Χ. Ανάπτυξη, φυσιολογικές μορφολογικές μεταβολές και ομοιοστασία του μαζικού αδένα. Αρχεία Παθολογικής Ανατομικής 2001,15(1-3);4-16
32. Moinfar F. Essential of diagnostic Breast Pathology. A Practical Approach. Springer Science & Business Media, 2007
33. Φώτου Μ. Κυτταρολογική μελέτη μη ψηλαφητών αλλοιώσεων του μαστού με μικροαποπιτανώσεις από βιοπτικό υλικό υποβοηθούμενης υπό αναρρόφηση

- στερεοτακτικής βιοψίας (mammotome). Συσχέτιση με μοριακούς προγνωστικούς παράγοντες. Διδακτορική διατριβή, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, 2014
34. Jatoi, I., Kaufmann, M., Petit, JY. Atlas of breast surgery. Springer Science & Business Media, Berlin/Heidelberg 2005
 35. <https://www.news-medical.net/health/History-of-Breast-Cancer.aspx>.
Πρόσβαση 3/02/2021
 36. Lakhtakia R. A Brief History of Breast Cancer: Part I: Surgical domination reinvented. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2014;14(2):e166-e169.
 37. Κούζης Α. Ο καρκίνος παρά τοις αρχαίοις Έλλησιν ιατροίς. Εκδ. Αθ. Σταμούλης, Αθήνα 2004
 38. Lyons, A. and Petrucelli. J “Medicine: An Illustrated History.” (1978).
 39. de Moulin D. A short history of breast cancer. Springer Science & Business Media, 2013
 40. Φωτίου Κ. Η Ιατρική στην Αρχαία Ελλάδα. *ΕΛΕΥΘΩ* 2004,9, 2,71-82
 41. Ekmektzoglou KA, Xanthos T, German V, Zografos GC. Breast cancer: from the earliest times through to the end of the 20th century. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009 Jul;145(1):3-8. doi: 10.1016/j.ejogrb.2009.03.017. Epub 2009 Apr 25. PMID: 19394749
 42. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, Bray F. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. 2021 Apr 5. doi: 10.1002/ijc.33588. Epub ahead of print. PMID: 33818764
 43. <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer.php?%0-0%1-All%4-1,2%3-0%6-0,85%5-,%7-7%2-All%CEstByCountry%8-3%19-AE27%20-No%CEstB>
 44. European Commission. Breast cancer burden in EU-27. European Cancer Information System. https://ecis.jrc.ec.europa.eu/pdf/Breast_cancer_factsheet-Dec_2020.pdf. Accessed 17 March 2021.
 45. Dyba T, Randi G, Bray F, Martos C, Giusti F, Nicholson N, Gavin A, Flego M, Neamtiu L, Dimitrova N, Negrão Carvalho R, Ferlay J, Bettio M. The European cancer burden in 2020: Incidence and mortality estimates for 40 countries and 25 major cancers. *Eur J Cancer*. 2021 Nov;157:308-347. doi: 10.1016/j.ejca.2021.07.039. Epub 2021 Sep 21. PMID: 34560371; PMCID: PMC8568058
 46. Dafni U, Tsourti Z, Alatsathianos I. Breast Cancer Statistics in the European Union: Incidence and Survival across European Countries. *Breast Care*

- (Basel, Switzerland). 2019 Dec;14(6):344-353. DOI: 10.1159/000503219. PMID: 31933579; PMCID: PMC6940474.
47. <https://www.worldlifeexpectancy.com/greece-breast-cancer>. Πρόσβαση 3/03/2021
48. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020 Jan;70(1):7-30. doi: 10.3322/caac.21590. Epub 2020 Jan 8. PMID: 31912902.
49. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends--An Update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016 Jan;25(1):16-27. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0578. Epub 2015 Dec 14. PMID: 26667886.
50. Akram M, Iqbal M, Daniyal M, Khan AU. Awareness and current knowledge of breast cancer. *Biol Res*. 2017 Oct 2;50(1):33. doi: 10.1186/s40659-017-0140-9. PMID: 28969709; PMCID: PMC5625777.
51. https://www.onhealth.com/content/1/breast_cancer. Πρόσβαση 3/03/2021
52. <https://fyssas.gr/karkinos-ogkos-mastou/>
53. Koo MM, von Wagner C, Abel GA, McPhail S, Rubin GP, Lyratzopoulos G. Typical and atypical presenting symptoms of breast cancer and their associations with diagnostic intervals: Evidence from a national audit of cancer diagnosis. *Cancer Epidemiol*. 2017;48:140-146. doi:10.1016/j.canep.2017.04.010
54. McDonald ES, Clark AS, Tchou J, Zhang P, Freedman GM. Clinical Diagnosis and Management of Breast Cancer. *J Nucl Med*. 2016 Feb;57 Suppl 1:9S-16S. doi: 10.2967/jnumed.115.157834. PMID: 26834110.
55. Maffini MV, Soto AM, Calabro JM. et al. The stroma as a crucial target in rat mammary gland carcinogenesis. *J Cell Sci*. 2004;117:1495–1502.
56. Sonnenschein C, Soto AM. Carcinogenesis explained within the context of a theory of organisms. *Progress in biophysics and molecular biology*. 2016;122:70–76.
57. Qian BZ, Pollard JW. Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis. *Cell*. 2010;141:39–51.
58. Dumars C, Ngyuen JM, Gaultier A. et al. Dysregulation of macrophage polarization is associated with the metastatic process in osteosarcoma. *Oncotarget*. 2016;7:78343–78354.

59. Polyak K. Breast cancer: origins and evolution. *J Clin Invest.* 2007;117:3155–3163.
60. Basse C, Arock M. The increasing roles of epigenetics in breast cancer: Implications for pathogenicity, biomarkers, prevention and treatment. *Int J Cancer.* 2015;137:2785–2794.
61. Baumann M, Krause M, Hill R. Exploring the role of cancer stem cells in radioresistance. *Nat Rev Cancer.* 2008;8:545–554.
62. Smalley M, Piggott L, Clarkson R. Breast cancer stem cells: obstacles to therapy. *Cancer Lett.* 2013;338:57–62.
63. Zhang M, Lee AV, Rosen JM. The Cellular Origin and Evolution of Breast Cancer. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine.* 2017;7:a027128.
64. Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A. et al. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100:3983–3988.
65. Molyneux G, Geyer FC, Magnay FA. et al. BRCA1 basal-like breast cancers originate from luminal epithelial progenitors and not from basal stem cells. *Cell Stem Cell.* 2010;7:403–417.
66. Valenti G, Quinn HM, Heynen G. et al. Cancer Stem Cells Regulate Cancer-Associated Fibroblasts via Activation of Hedgehog Signaling in Mammary Gland Tumors. *Cancer Res.* 2017;77:2134–2147.
67. El Helou R, Pinna G, Cabaud O. et al. miR-600 Acts as a Bimodal Switch that Regulates Breast Cancer Stem Cell Fate through WNT Signaling. *Cell reports.* 2017;18:2256–2268.
68. Shukla G, Khera HK, Srivastava AK. et al. Therapeutic Potential, Challenges and Future Perspective of Cancer Stem Cells in Translational Oncology: A Critical Review. *Current stem cell research & therapy.* 2017;12:207–224.
69. Kasper M, Jaks V, Fiaschi M. et al. Hedgehog signalling in breast cancer. *Carcinogenesis.* 2009;30:903–911.
70. Sgroi DC. Preinvasive breast cancer. *Annu Rev Pathol.* 2010;5:193–221.
71. Raman D, Tiwari AK, Tiriveedhi V, Rhoades Sterling JA. Editorial: The Role of Breast Cancer Stem Cells in Clinical Outcomes. *Front Oncol.* 2020;10:299. Published 2020 Mar 10. doi:10.3389/fonc.2020.00299
72. Sampieri K, Fodde R. Cancer stem cells and metastasis. *Semin Cancer Biol.* 2012 Jun;22(3):187-93. doi: 10.1016/j.semcancer.2012.03.002. PMID:

22774232

73. Dittmer J. Breast cancer stem cells: Features, key drivers and treatment options. *Semin Cancer Biol.* 2018 Dec;53:59-74. doi: 10.1016/j.semcancer.2018.07.007. Epub 2018 Jul 27. PMID: 30059727.
74. Zhao J. Cancer stem cells and chemoresistance: The smartest survives the raid. *Pharmacol Ther.* 2016 Apr;160:145-58. doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.02.008. Epub 2016 Feb 17. PMID: 26899500; PMCID: PMC4808328.
75. Park SY, Choi JH, Nam JS. Targeting Cancer Stem Cells in Triple-Negative Breast Cancer. *Cancers (Basel).* 2019 Jul 9;11(7):965. doi: 10.3390/cancers11070965. PMID: 31324052; PMCID: PMC6678244.
76. Bevers TB, Helvie M, Bonaccio E, Calhoun KE, Daly MB, Farrar WB, Garber JE, Gray R, Greenberg CC, Greenup R, Hansen NM, Harris RE, Heerdt AS, Helsten T, Hodgkiss L, Hoyt TL, Huff JG, Jacobs L, Lehman CD, Monsees B, Niell BL, Parker CC, Pearlman M, Philpotts L, Shepardson LB, Smith ML, Stein M, Tumyan L, Williams C, Bergman MA, Kumar R. Breast Cancer Screening and Diagnosis, Version 3.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018 Nov;16(11):1362-1389. doi: 10.6004/jnccn.2018.0083. PMID: 30442736.
77. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, Zackrisson S, Senkus E; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* 2019 Aug 1;30(8):1194-1220. doi: 10.1093/annonc/mdz173. Erratum in: *Ann Oncol.* 2019 Oct 1;30(10):1674. Erratum in: *Ann Oncol.* 2021 Feb;32(2):284. PMID: 31161190.
78. Tsang JYS, Tse GM. Molecular Classification of Breast Cancer. *Adv Anat Pathol.* 2020 Jan;27(1):27-35. doi: 10.1097/PAP.000000000000232. PMID: 31045583.
79. <https://fyssas.gr/eidi-karkinou-mastou/> . Πρόσβαση 22/3/2021
80. <https://www.vvenizelos.gr//τύποι-στάδια-κακοήθειας-του-καρκίνου-του-μαστού>
81. Senkus E, Kyriakides S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Thompson A, Zackrisson S, Cardoso F; ESMO Guidelines Working Group. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-

- up. *Ann Oncol.* 2013 Oct;24 Suppl 6:vi7-23. doi: 10.1093/annonc/mdt284. Epub 2013 Aug 22. PMID: 23970019.
82. Εθνικές Κατευθυντήριες Οδηγίες (Guidelines) στη Χειρουργική Ογκολογία του Μαστού, Εκδόσεις CΜΥΚ ΕΠΕ, Αθήνα 2013
 83. Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L, Kyriakides S, Senkus E; ESMO Guidelines Working Group. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012 Oct;23 Suppl 7:vii11-9. doi: 10.1093/annonc/mds232. PMID: 22997442.
 84. Μπούμη Λ-Ο. Καρκίνος μαστού και οστική νόσος. Διπλωματική εργασία, ΠΜΣ. Μεταβολικά Νοσήματα των Οστών, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, 2016
 85. Μουρούτη Ν. Αποτίμηση διατροφικών προτύπων και καρκίνος του μαστού: Επιδημιολογική μελέτη ασθενών-μαρτύρων. Διδακτορική διατριβή, Σχολή Επιστημών Υγείας και Αγωγής .Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, 2015
 86. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* 2017; 67 :7–30.
 87. Brewer HR, Jones ME, Schoemaker MJ. et al. Family history and risk of breast cancer: an analysis accounting for family structure. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;165:193–200.
 88. Washbrook E. Risk factors and epidemiology of breast cancer. *Women's Health Medicine.* 2006;3:8–14.
 89. Horn J, Vatten LJ. Reproductive and hormonal risk factors of breast cancer: a historical perspective. *International journal of women's health.* 2017;9:265–272.
 90. JDall GV, Britt KL. Estrogen Effects on the Mammary Gland in Early and Late Life and Breast Cancer Risk. *Front Oncol.* 2017;7:110.
 91. Horn J, Asvold BO, Opdahl S. et al. Reproductive factors and the risk of breast cancer in old age: a Norwegian cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;139:237–243.
 92. Rosato V, Bosetti C, Negri E. et al. Reproductive and hormonal factors, family history, and breast cancer according to the hormonal receptor status. *Eur J Cancer Prev.* 2014;23:412–417.

93. Ricceri F, Fasanelli F, Giraudo MT, et al. Risk of second primary malignancies in women with breast cancer: Results from the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *International Journal of Cancer*. 2015 Aug;137(4):940-948. DOI: 10.1002/ijc.29462. PMID: 25650288.
94. Ganz PA. A teachable moment for oncologists: cancer survivors, 10 million strong and growing! *J Clin Oncol* 2005; **23**: 5458– 60.
95. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005 Mar-Apr;55(2):74-108. doi: 10.3322/canjclin.55.2.74. PMID: 15761078.
96. Soerjomataram I, Coebergh JW. Epidemiology of multiple primary cancers. *Methods Mol Biol* 2009; **471**: 85– 105.
97. Curtis R, Freedman D, Ries L, et al. *New malignancies among cancer survivors: SEER cancer registries, 1973-200* NIH Publ. No.05-5302ed. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2006.
98. Johansson A, Christakou AE, Iftimi A, Eriksson M, Tapia J, Skoog L, Benz CC, Rodriguez-Wallberg KA, Hall P, Czene K, Lindström LS. Characterization of Benign Breast Diseases and Association With Age, Hormonal Factors, and Family History of Breast Cancer Among Women in Sweden. *JAMA Netw Open*. 2021 Jun 1;4(6):e2114716. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.14716.
99. Dyrstad, S.W., Yan, Y., Fowler, A.M. *et al*. Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* **149**, 569–575 (2015). <https://doi.org/10.1007/s10549-014-3254-6>
100. Silvera S, Rohan T. Benign proliferative epithelial disorders of the breast: a review of the epidemiologic evidence. *Breast Cancer Res Treat*, 2008, 110:397–409
101. Lee S, Mohsin SK, Mao S, Hilsenbeck SG, Medina D, Allred DC. Hormones, receptors, and growth in hyperplastic enlarged lobular units: early potential precursors of breast cancer. *Breast Cancer Res*, 2006, 8:R6
102. Berryhill GE, Gloviczki JM, Trott JF, Aimo L, Kraft J, Cardiff RD, Paul CT, Petrie WK, Lock AL, Hovey RC. Diet-induced metabolic change induces estrogen-independent allometric mammary growth. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Oct 2;109(40):16294-9. doi: 10.1073/pnas.1210527109. Epub 2012 Sep 17. PMID: 22988119; PMCID: PMC3479619

103. Su X, Tamimi RM, Collins LC, Baer HJ, Cho E, Sampson L, Willett WC, Schnitt SJ, Connolly JL, Rosner BA, Colditz GA. Intake of fiber and nuts during adolescence and incidence of proliferative benign breast disease. *Cancer Causes Control*, 2010, 21:1033–1046
104. Berkey CS, Willett WC, Frazier AL, Rosner B, Tamimi RM, Colditz GA. Prospective study of growth and development in older girls and risk of benign breast disease in young women. *Cancer*, 2011, 117:1612–1620
105. Berkey CS, Willett WC, Frazier AL, Rosner B, Tamimi RM, Rockett HR, Colditz GA. Prospective study of adolescent alcohol consumption and risk of benign breast disease in young women. *Pediatrics*, 2010, 125:e1081–e1087
106. Jung MM, Colditz GA, Collins LC, Schnitt SJ, Connolly JL, Tamimi RM. Lifetime physical activity and the incidence of proliferative benign breast disease. *Cancer Causes Control*, 2011, 22:1297–1305
107. Liu Y, Tamimi RM, Berkey CS, Willett WC, Collins LC, Schnitt SJ, Connolly JL, Colditz GA. Intakes of alcohol and folate during adolescence and risk of proliferative benign breast disease. *Pediatrics*, 2012, 129:e1192–e1198
108. Liu Y, Colditz GA, Rosner B, Berkey CS, Collins LC, Schnitt SJ, Connolly JL, Chen WY, Willett WC, Tamimi RM. Alcohol intake between menarche and first pregnancy: a prospective study of breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2013,105:1571–1578
109. Golubicic I, Borojevic N, Pavlovic T. Risk factors for breast cancer: is ionizing radiation among them? *J BUON*. 2008 Oct-Dec;13(4):487-94. PMID: 19145669.
110. Gray JM, Rasanayagam S, Engel C, Rizzo J. State of the evidence 2017: an update on the connection between breast cancer and the environment. *Environ Health*. 2017 Sep 2;16(1):94. doi: 10.1186/s12940-017-0287-4. PMID: 28865460; PMCID: PMC5581466.
111. Boice JD. Radiation and breast carcinogenesis. *Med Pediatr Oncol*. 2001;36:508–513. doi: 10.1002/mpo.1122
112. Goto H, Watanabe T, Miyao M, Fukuda H, Sato Y, Oshida Y. Cancer mortality among atomic bomb survivors exposed as children. *Environ Health Prev Med*. 2012;17:228–234. doi: 10.1007/s12199-011-0246-6.

113. Ron E, Ikeda T, Preston DL, Tokuoka S. Male breast cancer incidence among atomic bomb survivors. *J Natl Cancer Inst.* 2005;**97**:603–605. doi: 10.1093/jnci/dji097
114. Goldberg Z, Lehnert BE. Radiation-induced effects in unirradiated cells: A review and implications in cancer. *Int J Oncol.* 2002;**21**:337–349
115. Morgan WF. Non-targeted and delayed effects of exposure to ionizing radiation: II. Radiation-induced genomic instability and bystander effects in vivo, clastogenic factors and transgenerational effects. *Radiat Res.* 2003;**159**:581–596. doi: 10.1667/0033-7587(2003)159[0581:NADEOE]2.0.CO;2.
116. Tsai KKC, Chuang EY-Y, Little JB, Yuan Z-M. Cellular mechanisms for low-dose ionizing radiation-induced perturbation of the breast tissue microenvironment. *Cancer Res.* 2005;**65**:6734–6744. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-0703.
117. Borrego-Soto G, Ortiz-López R, Rojas-Martínez A. Ionizing radiation-induced DNA injury and damage detection in patients with breast cancer. *Genet Mol Biol.* 2015;**38**:420–432. doi: 10.1590/S1415-475738420150019.
118. Maier P, Hartmann L, Wenz F, Herskind C. Cellular pathways in response to ionizing radiation and their targetability for tumor radiosensitization. *Int J Mol Sci.* 2016;**17**:102. doi: 10.3390/ijms17010102.
119. Harbron RW. Cancer risks from low dose exposure to ionising radiation – Is the linear no-threshold model still relevant? *Radiography.* 2012;**18**:28–33. doi: 10.1016/j.radi.2011.07.003
120. Little JB. Genomic instability and radiation. *J Radiol Prot.* 2003;**23**:173–181. doi: 10.1088/0952-4746/23/2/304
121. Baert A, Depuydt J, Van Maerken T, Poppe B, Malfait F, Storm K, et al. Increased chromosomal radiosensitivity in asymptomatic carriers of a heterozygous BRCA1 mutation. *Breast Cancer Res.* 2016;**18**:52. doi: 10.1186/s13058-016-0709-1
122. Andrieu N, Easton DF, Chang-Claude J, Rookus MA, Brohet R, Cardis E, et al. Effect of chest X-rays on the risk of breast cancer among BRCA1/2 mutation carriers in the international BRCA1/2 carrier cohort study: A report from the EMBRACE, GENEPSO, GEO-HEBON, and IBCCS collaborators' group. *J Clin Oncol.* 2006;**24**:3361–3366. doi: 10.1200/JCO.2005.03.3126.

123. Pepe S, Pensabene M, Condello C. Modifiers of risk in BRCA1/2 mutation carriers. *Curr Women's Health Rev.* 2012;8:23–29. doi: 10.2174/157340412799079246
124. Turnbull C, Mirugaesu N, Eeles R. Radiotherapy and genetic predisposition to breast cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2006;1:257. doi: 10.1016/j.clon.2005.11.013
125. Calaf GM, Hei TK. Establishment of a radiation- and estrogen-induced breast cancer model. *Carcinogenesis.* 2000;21:769–776. doi: 10.1093/carcin/21.4.769.
126. Imaoka T, Nishimura M, Iizuka D, Daino K, Takabatake T, Okamoto M, et al. Radiation-induced mammary carcinogenesis in rodent models: What's different from chemical carcinogenesis? *J Radiat Res.* 2009;50:281–293. doi: 10.1269/jrr.09027.
127. Berrington de Gonzalez A, Berg CD, Visvanathan K, Robson M. Estimated risk of radiation-induced breast cancer from mammographic screening for young BRCA mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101:205–209. doi: 10.1093/jnci/djn440
128. Deng CX. BRCA1: cell cycle checkpoint, genetic instability, DNA damage response and cancer evolution. *Nucleic Acids Res.* 2006;34:1416–1426.
129. Dine J, Deng CX. Mouse models of BRCA1 and their application to breast cancer research. *Cancer Metastasis Rev.* 2013;32:25–37.
130. Bane AL, Beck JC, Bleiweiss I. et al. BRCA2 mutation-associated breast cancers exhibit a distinguishing phenotype based on morphology and molecular profiles from tissue microarrays. *Am J Surg Pathol.* 2007;31:121–128.
131. Balmana J, Diez O, Rubio IT. et al. BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2011;22(Suppl 6):31–34.
132. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Sessa C. et al. Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening. *Ann Oncol.* 2016;27:103–110.
133. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol.* 2007;25:1329–1333.
134. Harbeck N, Gnant M. Breast cancer. *The Lancet.* 2017;389:1134–1150.

135. Davis NM, Sokolosky M, Stadelman K. et al. Deregulation of the EGFR/PI3K/PTEN/Akt/mTORC1 pathway in breast cancer: possibilities for therapeutic intervention. *Oncotarget*. 2014;5:4603–4650.
136. Elizalde PV, Cordo Russo RI, Chervo MF. et al. ErbB-2 nuclear function in breast cancer growth, metastasis and resistance to therapy. *Endocr Relat Cancer*. 2016;23:243–257.
137. Appert-Collin A, Hubert P, Cremel G. et al. Role of ErbB Receptors in Cancer Cell Migration and Invasion. *Frontiers in pharmacology*. 2015;6:283.
138. Ali R, Wendt MK. The paradoxical functions of EGFR during breast cancer progression. *Signal transduction and targeted therapy*. 2017;2:16042.
139. Alanazi IO, Khan Z. Understanding EGFR Signaling in Breast Cancer and Breast Cancer Stem Cells: Overexpression and Therapeutic Implications. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*. 2016;17:445–453.
140. Zhang D, LaFortune TA, Krishnamurthy S. et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor reverses mesenchymal to epithelial phenotype and inhibits metastasis in inflammatory breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2009;15:6639–6648.
141. Kim A, Jang MH, Lee SJ. et al. Mutations of the Epidermal Growth Factor Receptor Gene in Triple-Negative Breast Cancer. *Journal of breast cancer*. 2017;20:150–159
142. Green AR, Aleskandarany MA, Agarwal D. et al. MYC functions are specific in biological subtypes of breast cancer and confers resistance to endocrine therapy in luminal tumours. *Br J Cancer*. 2016;114:917–928.
143. Poole CJ, van Riggelen J. MYC-Master Regulator of the Cancer Epigenome and Transcriptome. *Genes*. 2017;8:142.
144. Chen Y, Olopade OI. MYC in breast tumor progression. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2008;8:1689–1698.
145. Jung M, Russell AJ, Liu B. et al. A Myc Activity Signature Predicts Poor Clinical Outcomes in Myc-Associated Cancers. *Cancer Res*. 2017;77:971–981.
146. Cavalieri E, Chakravarti D, Guttenplan J, Hart E, Ingle J, Jankowiak R, et al. Catechol estrogen quinones as initiators of breast and other human cancers:

- implications for biomarkers of susceptibility and cancer prevention. *Biochim Biophys Acta*. 2006;1766:63–68
147. Chen WY. Exogenous and endogenous hormones and breast cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008 Aug;22(4):573-85. doi: 10.1016/j.beem.2008.08.001. PMID: 18971119; PMCID: PMC2599924.
 148. Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2003;362:419–427
 149. Liu J-Y, Chen T-J, Hwang S-J. The Risk of Breast Cancer in Women Using Menopausal Hormone Replacement Therapy in Taiwan. *International journal of environmental research and public health*. 2016;13:482.
 150. Narod SA. Hormone replacement therapy and the risk of breast cancer. *Nature reviews. Clinical oncology*. 2011;8:669–676.
 151. Fahlen M, Fornander T, Johansson H. et al. Hormone replacement therapy after breast cancer: 10 year follow up of the Stockholm randomised trial. *Eur J Cancer*. 2013;49:52–59.
 152. Collins JA, Blake JM, Crosignani PG. Breast cancer risk with postmenopausal hormonal treatment. *Hum Reprod Update*. 2005 Nov-Dec;11(6):545-60. doi: 10.1093/humupd/dmi028. Epub 2005 Sep 8. Erratum in: *Hum Reprod Update*. 2006 May-Jun;12(3):331. PMID: 16150813.
 153. Shufelt C, Bairey Merz CN, Pettinger MB, Choi L, Chlebowski R, Crandall CJ, Liu S, Lane D, Prentice R, Manson JE; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen-alone therapy and invasive breast cancer incidence by dose, formulation, and route of delivery: findings from the WHI observational study. *Menopause*. 2018 Sep;25(9):985-991. doi: 10.1097/GME.0000000000001115. PMID: 29738414; PMCID: PMC6103839
 154. Kato S, Sato T, Watanabe T, Takemasa S, Masuhiro Y, Ohtake F. Function of nuclear sex hormone receptors in gene regulation. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2005;56:4–9
 155. Xu Y, Rogers CJ. Physical Activity and Breast Cancer Prevention: Possible Role of Immune Mediators. *Front Nutr*. 2020 Oct 8;7:557997. doi: 10.3389/fnut.2020.557997. PMID: 33134306; PMCID: PMC7578403
 156. Friedenreich CM, Ryder-Burbidge C, McNeil J. Physical activity, obesity and sedentary behavior in cancer etiology: epidemiologic evidence and biologic

- mechanisms. *Mol Oncol.* 2021 Mar;15(3):790-800. doi: 10.1002/1878-0261.12772. Epub 2020 Aug 18. PMID: 32741068; PMCID: PMC7931121.
157. Boer, E.A. Worner, D. Verlaan, P.A.M. van Leeuwen The mechanisms and effects of physical activity on breast cancer *Clin. Breast Cancer*, 2017, 17 (4), pp. 272-278
 158. Chan, D.S.M., Abar, L., Cariolou, M. *et al.* World Cancer Research Fund International: Continuous Update Project—systematic literature review and meta-analysis of observational cohort studies on physical activity, sedentary behavior, adiposity, and weight change and breast cancer risk. *Cancer Causes Control* **30**, 1183–1200 (2019). <https://doi.org/10.1007/s10552-019-01223-w>.
 159. Pizot C, Boniol M, Mullie P, et al. Physical activity, hormone replacement therapy and breast cancer risk: A meta-analysis of prospective studies. *European Journal of Cancer* 2016; 52:138-154.
 160. Hardefeldt PJ, Penninkilampi R, Edirimanne S, Eslick GD. Physical activity and weight loss reduce the risk of breast cancer: A meta-analysis of 139 prospective and retrospective studies. *Clinical Breast Cancer* 2018; 18(4):e601-e612
 161. Eliassen AH, Hankinson SE, Rosner B, Holmes MD, Willett WC. Physical activity and risk of breast cancer among postmenopausal women. *Archives of Internal Medicine* 2010; 170(19):1758-1764.
 162. Fournier A, Dos Santos G, Guillas G, et al. Recent recreational physical activity and breast cancer risk in postmenopausal women in the E3N cohort. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2014; 23(9):1893-1902
 163. McTiernan A Mechanisms linking physical activity with cancer. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8(3):205–211
 164. Chen X, Wang Q, Zhang Y, Xie Q, Tan X. Physical Activity and Risk of Breast Cancer: A Meta-Analysis of 38 Cohort Studies in 45 Study Reports. *Value Health.* 2019;22(1):104-128. doi:10.1016/j.jval.2018.06.020
 165. Lynch BM, Neilson HK, Friedenreich CM. Physical activity and breast cancer prevention. *Recent Results Cancer Res.* 2011;186:13-42. doi: 10.1007/978-3-642-04231-7_2. PMID: 21113759.

166. Wu Y, Zhang D, Kang S. Physical activity and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Res Treat.* 2013 Feb;137(3):869-82. doi: 10.1007/s10549-012-2396-7. Epub 2012 Dec 30. PMID: 23274845.
167. Friedenreich CM, Orenstein MR. Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms. *J Nutr.* 2002 Nov;132(11 Suppl):3456S-3464S. doi: 10.1093/jn/132.11.3456S. PMID: 12421870.
168. Key T, Appleby P, Barnes I, Reeves G; Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst.* 2002 Apr 17;94(8):606-16. doi: 10.1093/jnci/94.8.606. PMID: 11959894.
169. Velthuis MJ, Schuit AJ, Peeters PH, Monnikhof EM. Exercise program affects body composition but not weight in postmenopausal women. *Menopause.* 2009 Jul-Aug;16(4):777-84. doi: 10.1097/gme.0b013e318197122a. PMID: 19188848.
170. Irwin ML, Yasui Y, Ulrich CM, Bowen D, Rudolph RE, Schwartz RS, Yukawa M, Aiello E, Potter JD, McTiernan A. Effect of exercise on total and intra-abdominal body fat in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003 Jan 15;289(3):323-30. doi: 10.1001/jama.289.3.323. PMID: 12525233.
171. Friedenreich CM, Woolcott CG, McTiernan A, Terry T, Brant R, Ballard-Barbash R, Irwin ML, Jones CA, Boyd NF, Yaffe MJ, Campbell KL, McNeely ML, Karvinen KH, Courneya KS. Adiposity changes after a 1-year aerobic exercise intervention among postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Int J Obes (Lond).* 2011 Mar;35(3):427-35. doi: 10.1038/ijo.2010.147. Epub 2010 Sep 7. PMID: 20820172; PMCID: PMC3061001.
172. Si S, Boyle T, Heyworth J, Glass DC, Saunders C, Fritschi L. Lifetime physical activity and risk of breast cancer in pre-and post-menopausal women. *Breast Cancer Res Treat.* 2015 Jul;152(2):449-62. doi: 10.1007/s10549-015-3489-x. Epub 2015 Jul 1. PMID: 26126973.
173. Friedenreich CM. Physical activity and breast cancer: review of the epidemiologic evidence and biologic mechanisms. *Recent Results Cancer Res.* 2011;188:125-39. doi: 10.1007/978-3-642-10858-7_11. PMID: 21253795.

174. McTiernan A. Mechanisms linking physical activity with cancer. *Nat Rev Cancer*. 2008 Mar;8(3):205-11. doi: 10.1038/nrc2325. PMID: 18235448.
175. Friedenreich CM, Cust AE. Physical activity and breast cancer risk: impact of timing, type and dose of activity and population subgroup effects. *Br J Sports Med*. 2008 Aug;42(8):636-47. doi: 10.1136/bjsm.2006.029132. Epub 2008 May 16. PMID: 18487249.
176. Friedenreich CM, Gregory J, Kopciuk KA, Mackey JR, Courneya KS. Prospective cohort study of lifetime physical activity and breast cancer survival. *Int J Cancer*. 2009 Apr 15;124(8):1954-62. doi: 10.1002/ijc.24155. PMID: 19123472.
177. Kruk J. Intensity of lifetime physical activity and breast cancer risk among Polish women. *J Sports Sci*. 2009 Mar;27(5):437-45. doi: 10.1080/02640410802668510. PMID: 19253081.
178. Graf C, Wessely N. Physical Activity in the Prevention and Therapy of Breast Cancer. *Breast Care (Basel)*. 2010;5(6):389-394. doi: 10.1159/000322650. Epub 2010 Dec 8. PMID: 21494404; PMCID: PMC3076351.
179. Thune I, Furberg AS. Physical activity and cancer risk: dose-response and cancer, all sites and site-specific. *Med Sci Sports Exerc*. 2001 Jun;33(6 Suppl):S530-50; discussion S609-10. doi: 10.1097/00005768-200106001-00025. PMID: 11427781.
180. Emaus A, Veierød MB, Furberg AS, Espetvedt S, Friedenreich C, Ellison PT, Jasienska G, Andersen LB, Thune I. Physical activity, heart rate, metabolic profile, and estradiol in premenopausal women. *Med Sci Sports Exerc*. 2008 Jun;40(6):1022-30. doi: 10.1249/MSS.0b013e318167411f. PMID: 18461005.
181. Verkasalo PK, Thomas HV, Appleby PN, Davey GK, Key TJ. Circulating levels of sex hormones and their relation to risk factors for breast cancer: a cross-sectional study in 1092 pre-and postmenopausal women (United Kingdom). *Cancer causes & control*. 2001 Jan;12:47-59.
182. Friedenreich CM. Physical activity and breast cancer risk: the effect of menopausal status. *Exercise and sport sciences reviews*. 2004 Oct 1;32(4):180-4.
183. Folkerd E, Dowsett M. Sex hormones and breast cancer risk and prognosis. *The Breast*. 2013 Aug 1;22:S38-43.

184. Friedenreich CM, Woolcott CG, McTiernan A, Ballard-Barbash R, Brant RF, Stanczyk FZ, Terry T, Boyd NF, Yaffe MJ, Irwin ML, Jones CA. Alberta physical activity and breast cancer prevention trial: sex hormone changes in a year-long exercise intervention among postmenopausal women. *Journal of Clinical Oncology*. 2010 Mar 3;28(9):1458.
185. McTiernan A, Tworoger SS, Ulrich CM, Yasui Y, Irwin ML, Rajan KB, Sorensen B, Rudolph RE, Bowen D, Stanczyk FZ, Potter JD. Effect of exercise on serum estrogens in postmenopausal women: a 12-month randomized clinical trial. *Cancer research*. 2004 Apr 15;64(8):2923-8.
186. Zeleniuch-Jacquotte A, Shore RE, Koenig KL, Akhmedkhanov A, Afanasyeva Y, Kato I, Kim MY, Rinaldi S, Kaaks R, Toniolo P. Postmenopausal levels of oestrogen, androgen, and SHBG and breast cancer: long-term results of a prospective study. *British journal of cancer*. 2004 Jan;90(1):153-9.
187. Gonçalves AK, Florêncio GL, de Atayde Silva MJ, Cobucci RN, Giraldo PC, Cote NM. Effects of physical activity on breast cancer prevention: a systematic review. *Journal of Physical Activity and Health*. 2014 Feb 1;11(2):445-54.
188. Byers T, Sedjo RL. Does intentional weight loss reduce cancer risk?. *Diabetes, obesity and metabolism*. 2011 Dec;13(12):1063-72.
189. Gunter MJ, Hoover DR, Yu H, Wassertheil-Smoller S, Rohan TE, Manson JE, Li J, Ho GY, Xue X, Anderson GL, Kaplan RC. Insulin, insulin-like growth factor-I, and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Journal of the National Cancer Institute*. 2009 Jan 7;101(1):48-60.
190. Lann D, LeRoith D. The role of endocrine insulin-like growth factor-I and insulin in breast cancer. *Journal of mammary gland biology and neoplasia*. 2008 Dec;13:371-9.
191. Frank LL, Sorensen BE, Yasui Y, Tworoger SS, Schwartz RS, Ulrich CM, Irwin ML, Rudolph RE, Rajan KB, Stanczyk F, Bowen D. Effects of exercise on metabolic risk variables in overweight postmenopausal women: a randomized clinical trial. *Obesity research*. 2005 Mar;13(3):615-25.
192. Friedenreich CM, Neilson HK, Woolcott CG, McTiernan A, Wang Q, Ballard-Barbash R, Jones CA, Stanczyk FZ, Brant RF, Yasui Y, Irwin ML. Changes in insulin resistance indicators, IGFs, and adipokines in a year-long trial of aerobic exercise in postmenopausal women. *Endocrine-related cancer*. 2011 Jun;18(3):357-69.

193. Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS, Nimmo MA. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nature reviews immunology*. 2011 Sep;11(9):607-15.
194. Friedenreich, C.M., Neilson, H.K., Woolcott, C.G., Wang, Q., Stanczyk, F.Z., McTiernan, A., Jones, C.A., Irwin, M.L., Yasui, Y. and Courneya, K.S., 2012. Inflammatory Marker Changes in a Yearlong Randomized Exercise Intervention Trial among Postmenopausal Women. *Inflammatory Marker Changes in Exercise Intervention Trial. Cancer Prevention Research*, 5(1), pp.98-108.
195. Pierce BL, Ballard-Barbash R, Bernstein L, Baumgartner RN, Neuhaus ML, Wener MH, Baumgartner KB, Gilliland FD, Sorensen BE, McTiernan A, Ulrich CM. Elevated biomarkers of inflammation are associated with reduced survival among breast cancer patients. *Journal of Clinical Oncology*. 2009 Jul 7;27(21):3437.
196. Kang DH. Oxidative stress, DNA damage, and breast cancer. *AACN Advanced Critical Care*. 2002 Nov;13(4):540-9.
197. Sotgia F, Martinez-Outschoorn UE, Lisanti MP. Mitochondrial oxidative stress drives tumor progression and metastasis: should we use antioxidants as a key component of cancer treatment and prevention?. *BMC medicine*. 2011 Dec;9(1):1-5.
198. Traustadóttir T, Davies SS, Su Y, Choi L, Brown-Borg HM, Roberts LJ, Harman SM. Oxidative stress in older adults: effects of physical fitness. *Age*. 2012 Aug;34:969-82.
199. Wang YC, Lin CH, Huang SP, Chen M, Lee TS. Risk Factors for Female Breast Cancer: A Population Cohort Study. *Cancers (Basel)*. 2022 Feb 3;14(3):788. doi: 10.3390/cancers14030788. PMID: 35159055; PMCID: PMC8834157
200. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008 Feb 16;371(9612):569-78. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60269-X. PMID: 18280327.
201. Lee K, Kruper L, Dieli-Conwright CM, Mortimer JE. The Impact of Obesity on Breast Cancer Diagnosis and Treatment. *Curr Oncol Rep*. 2019 Mar

- 27;21(5):41. doi: 10.1007/s11912-019-0787-1. PMID: 30919143; PMCID: PMC643712
202. Maliniak ML, Miller-Kleinhenz J, Cronin-Fenton DP, Lash TL, Gogineni K, Janssen EAM, McCullough LE. Crown-Like Structures in Breast Adipose Tissue: Early Evidence and Current Issues in Breast Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021 May 6;13(9):2222. doi: 10.3390/cancers13092222. PMID: 34066392; PMCID: PMC8124644.
203. Protani M, Coory M, Martin JH. Effect of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;123(3):627–635. doi: 10.1007/s10549-010-0990-0.
204. Smith CJ, Ryckman KK. Epigenetic and developmental influences on the risk of obesity, diabetes, and metabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2015;8:295–302.
205. Bradshaw PT, Stevens J, Khankari N, Teitelbaum SL, Neugut AI, Gammon MD. Cardiovascular disease mortality among breast cancer survivors. *Epidemiology*. 2016;27(1):6–13. doi: 10.1097/EDE.0000000000000394
206. Ewertz M, Jensen MB, Gunnarsdóttir KÁ, Højris I, Jakobsen EH, Nielsen D, Stenbygaard LE, Tange UB, Cold S. Effect of obesity on prognosis after early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011 Jan 1;29(1):25-31. doi: 10.1200/JCO.2010.29.7614. Epub 2010 Nov 29. PMID: 21115856
207. Yang XR, Chang-Claude J, Goode EL, Couch FJ, Nevanlinna H, Milne RL, Gaudet M, Schmidt MK, Broeks A, Cox A, Fasching PA, et al. Associations of breast cancer risk factors with tumor subtypes: a pooled analysis from the Breast Cancer Association Consortium studies. *J Natl Cancer Inst*. 2011 Feb 2;103(3):250-63. doi: 10.1093/jnci/djq526. Epub 2010 Dec 29. PMID: 21191117; PMCID: PMC3107570.
208. Priceman SJ, Kujawski M, Shen S, Cherryholmes GA, Lee H, Zhang C, Kruper L, Mortimer J, Jove R, Riggs AD, Yu H. Regulation of adipose tissue T cell subsets by Stat3 is crucial for diet-induced obesity and insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Aug 6;110(32):13079-84. doi: 10.1073/pnas.1311557110. Epub 2013 Jul 22. PMID: 23878227; PMCID: PMC3740863.
209. Wang T, Fahrman JF, Lee H, Li YJ, Tripathi SC, Yue C, Zhang C, Lifshitz V, Song J, Yuan Y, Somlo G, Jandial R, Ann D, Hanash S, Jove R, Yu H.

- JAK/STAT3-Regulated Fatty Acid β -Oxidation Is Critical for Breast Cancer Stem Cell Self-Renewal and Chemoresistance. *Cell Metab.* 2018 Jan 9;27(1):136-150.e5. doi: 10.1016/j.cmet.2017.11.001. Epub 2017 Dec 14. Erratum in: *Cell Metab.* 2018 Jun 5;27(6):1357. PMID: 29249690; PMCID: PMC5777338.
210. Simone V, D'Avenia M, Argentiero A, Felici C, Rizzo FM, De Pergola G, Silvestris F. Obesity and Breast Cancer: Molecular Interconnections and Potential Clinical Applications. *Oncologist.* 2016 Apr;21(4):404-17. doi: 10.1634/theoncologist.2015-0351. Epub 2016 Feb 10. PMID: 26865587; PMCID: PMC4828118.
211. Cheraghi Z, Poorolajal J, Hashem T, Esmailnasab N, Doosti Irani A. Effect of body mass index on breast cancer during premenopausal and postmenopausal periods: a meta-analysis. *PLoS One.* 2012;7(12):e51446. doi: 10.1371/journal.pone.0051446. Epub 2012 Dec 7. PMID: 23236502; PMCID: PMC3517558.
212. Bhaskaran K, Douglas I, Forbes H, dos-Santos-Silva I, Leon DA, Smeeth L. Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5.24 million UK adults. *Lancet.* 2014 Aug 30;384(9945):755-65. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60892-8. Epub 2014 Aug 13. PMID: 25129328; PMCID: PMC4151483.
213. Daling JR, Malone KE, Doody DR, Johnson LG, Gralow JR, Porter PL. Relation of body mass index to tumor markers and survival among young women with invasive ductal breast carcinoma. *Cancer.* 2001 Aug 15;92(4):720-9. doi: 10.1002/1097-0142(20010815)92:4<720::aid-cncr1375>3.0.co;2-t. PMID: 11550140
214. Chan DSM, Vieira AR, Aune D, Bandera EV, Greenwood DC, McTiernan A, Navarro Rosenblatt D, Thune I, Vieira R, Norat T. Body mass index and survival in women with breast cancer-systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies. *Ann Oncol.* 2014 Oct;25(10):1901-1914. doi: 10.1093/annonc/mdu042. Epub 2014 Apr 27. PMID: 24769692; PMCID: PMC4176449.
215. Agurs-Collins T, Ross SA, Dunn BK. The Many Faces of Obesity and Its Influence on Breast Cancer Risk. *Front Oncol.* 2019;9:765. Published 2019 Sep 4. doi:10.3389/fonc.2019.00765

216. Goodwin PJ, Stambolic V. Impact of the obesity epidemic on cancer. *Annu Rev Med.* (2015) 66:281–96. 10.1146/annurev-med-051613-012328
217. Sung H, Siegel RL, Torre LA, Pearson-Stuttard J, Islami F, Fedewa SA, et al.. Global patterns in excess body weight and the associated cancer burden. *CA Cancer J Clin.* (2019) 69:88-112. 10.3322/caac.21499
218. WHO World Health Organization. *Obesity and Overweight.* (2018). Available online at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (accessed December 6, 2023).
219. Andersen CJ, Murphy KE, Fernandez ML. Impact of obesity and metabolic syndrome on immunity. *Adv Nutr.* (2016) 7:66–75. 10.3945/an.115.010207
220. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K, et al.. Body fatness and cancer—viewpoint of the IARC working group. *N Engl J Med.* (2016) 375:794–8. 10.1056/NEJMSr1606602
221. Liu K, Zhang W, Dai Z, Wang M, Tian T, Liu X, et al.. Association between body mass index and breast cancer risk: evidence based on a dose-response meta-analysis. *Cancer Manag Res.* (2018) 10:143–51. 10.2147/CMAR.S144619
222. Chen Y, Liu L, Zhou Q, Imam MU, Cai J, Wang Y, et al.. Body mass index had different effects on premenopausal and postmenopausal breast cancer risks: a dose-response meta-analysis with 3,318,796 subjects from 31 cohort studies. *BMC Public Health.* (2017) 17:936. 10.1186/s12889-017-4953-9
223. Premenopausal Breast Cancer Collaborative G. Schoemaker MJ, Nichols HB, Wright LB, Brook MN, Jones ME, et al.. Association of body mass index and age with subsequent breast cancer risk in premenopausal women. *JAMA Oncol.* (2018) 4:e181771. 10.1001/jamaoncol.2018.1771
224. Lee KR, Hwang IC, Han KD, Jung J, Seo MH. Waist circumference and risk of breast cancer in Korean women: a nationwide cohort study. *Int J Cancer.* (2018) 142:1554–9. 10.1002/ijc.31180
225. Wang F, Liu L, Cui S, Tian F, Fan Z, Geng C, et al.. Distinct effects of body mass index and waist/hip ratio on risk of breast cancer by joint estrogen and progesterone receptor status: results from a case-control study in Northern and Eastern china and implications for chemoprevention. *Oncologist.* (2017) 22:1431–43. 10.1634/theoncologist.2017-0148

226. Chen GC, Chen SJ, Zhang R, Hidayat K, Qin JB, Zhang YS, et al.. Central obesity and risks of pre- and postmenopausal breast cancer: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Obes Rev.* (2016) 17:1167–77. 10.1111/obr.12443
227. Connolly BS, Barnett C, Vogt KN, Li T, Stone J, Boyd NF. A meta-analysis of published literature on waist-to-hip ratio and risk of breast cancer. *Nutr Cancer.* (2002) 44:127–38. 10.1207/S15327914NC4402_02
228. Harris HR, Willett WC, Terry KL, Michels KB. Body fat distribution and risk of premenopausal breast cancer in the Nurses' Health Study II. *J Natl Cancer Inst.* 2011 Feb 2;103(3):273-8. doi: 10.1093/jnci/djq500. Epub 2010 Dec 16. PMID: 21163903; PMCID: PMC3107569.
229. Pierobon M, Frankenfeld CL. Obesity as a risk factor for triple-negative breast cancers: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2013 Jan;137(1):307-14. doi: 10.1007/s10549-012-2339-3. Epub 2012 Nov 20. PMID: 23179600.
230. Amadou A, Ferrari P, Muwonge R, Moskal A, Biessy C, Romieu I, Hainaut P. Overweight, obesity and risk of premenopausal breast cancer according to ethnicity: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Obes Rev.* 2013 Aug;14(8):665-78. doi: 10.1111/obr.12028. Epub 2013 Apr 25. PMID: 23615120.
231. Phipps AI, Chlebowski RT, Prentice R, McTiernan A, Stefanick ML, Wactawski-Wende J, Kuller LH, Adams-Campbell LL, Lane D, Vitolins M, Kabat GC, Rohan TE, Li CI. Body size, physical activity, and risk of triple-negative and estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011 Mar;20(3):454-63. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0974. Epub 2011 Mar 1. PMID: 21364029; PMCID: PMC3064558.
232. Chlebowski RT, Chen Z, Anderson GL, Rohan T, Aragaki A, Lane D, Dolan NC, Paskett ED, McTiernan A, Hubbell FA, Adams-Campbell LL, Prentice R. Ethnicity and breast cancer: factors influencing differences in incidence and outcome. *J Natl Cancer Inst.* 2005 Mar 16;97(6):439-48. doi: 10.1093/jnci/dji064. PMID: 15770008.
233. Lope V, Martín M, Castelló A, Ruiz A, Casas AM, Baena-Cañada JM, Antolín S, Ramos-Vázquez M, García-Sáenz JÁ, Muñoz M, Lluch A, de Juan-Ferré A, Jara C, Sánchez-Rovira P, Antón A, Chacón JI, Arcusa A, Jimeno MA,

- Bezares S, Vioque J, Carrasco E, Pérez-Gómez B, Pollán M. Overeating, caloric restriction and breast cancer risk by pathologic subtype: the EPIGEICAM study. *Sci Rep.* 2019 Mar 7;9(1):3904. doi: 10.1038/s41598-019-39346-4. PMID: 30846706; PMCID: PMC6405854.
234. de Roon M, May AM, McTiernan A, Scholten RJPM, Peeters PHM, Friedenreich CM, Monninkhof EM. Effect of exercise and/or reduced calorie dietary interventions on breast cancer-related endogenous sex hormones in healthy postmenopausal women. *Breast Cancer Res.* 2018 Aug 2;20(1):81. doi: 10.1186/s13058-018-1009-8. PMID: 30071893; PMCID: PMC6090977
235. Poulos SP, Hausman DB, Hausman GJ. The development and endocrine functions of adipose tissue. *Mol Cell Endocrinol.* 2010 Jul 8;323(1):20-34. doi: 10.1016/j.mce.2009.12.011. Epub 2009 Dec 16. PMID: 20025936.
236. West-Eberhard MJ. Nutrition, the visceral immune system, and the evolutionary origins of pathogenic obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019 Jan 15;116(3):723-731. doi: 10.1073/pnas.1809046116. Epub 2018 Dec 31. PMID: 30598443; PMCID: PMC6338860.
237. Poulos SP Kanneganti TD, Dixit VD. Immunological complications of obesity. *Nat Immunol.* 2012 Jul 19;13(8):707-12. doi: 10.1038/ni.2343. PMID: 22814340.
238. Poulos SP Harris BHL, Macaulay VM, Harris DA, Klenerman P, Karpe F, Lord SR, Harris AL, Buffa FM. Obesity: a perfect storm for carcinogenesis. *Cancer Metastasis Rev.* 2022 Sep;41(3):491-515. doi: 10.1007/s10555-022-10046-2. Epub 2022 Aug 30. PMID: 36038791; PMCID: PMC9470699
239. Dranoff G. Cytokines in cancer pathogenesis and cancer therapy. *Nat Rev Cancer.* 2004 Jan;4(1):11-22. doi: 10.1038/nrc1252. PMID: 14708024
240. Iyengar NM, Hudis CA, Dannenberg AJ. Obesity and cancer: local and systemic mechanisms. *Annu Rev Med.* 2015;66:297-309. doi: 10.1146/annurev-med-050913-022228. PMID: 25587653
241. Gross AL, Newschaffer CJ, Hoffman-Bolton J, Rifai N, Visvanathan K. Adipocytokines, inflammation, and breast cancer risk in postmenopausal women: a prospective study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013 Jul;22(7):1319-24. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-12-1444. Epub 2013 May 7. PMID: 23651666; PMCID: PMC4417498.

242. Bulun SE, Chen D, Moy I, Brooks DC, Zhao H. Aromatase, breast cancer and obesity: a complex interaction. *Trends Endocrinol Metab.* 2012 Feb;23(2):83-9. doi: 10.1016/j.tem.2011.10.003. Epub 2011 Dec 12. PMID: 22169755; PMCID: PMC3428377
243. Subbaramaiah K, Iyengar NM, Morrow M, Elemento O, Zhou XK, Dannenberg AJ. Prostaglandin E2 down-regulates sirtuin 1 (SIRT1), leading to elevated levels of aromatase, providing insights into the obesity-breast cancer connection. *J Biol Chem.* 2019 Jan 4;294(1):361-371. doi: 10.1074/jbc.RA118.005866. Epub 2018 Nov 8. PMID: 30409902; PMCID: PMC6322870.
244. Zahid H, Simpson ER, Brown KA. Inflammation, dysregulated metabolism and aromatase in obesity and breast cancer. *Curr Opin Pharmacol.* 2016 Dec;31:90-96. doi: 10.1016/j.coph.2016.11.003. Epub 2016 Nov 19. PMID: 27875786.
245. Morris PG, Hudis CA, Giri D, Morrow M, Falcone DJ, Zhou XK, Du B, Brogi E, Crawford CB, Kopelovich L, Subbaramaiah K, Dannenberg AJ. Inflammation and increased aromatase expression occur in the breast tissue of obese women with breast cancer. *Cancer Prev Res (Phila).* 2011 Jul;4(7):1021-9. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-11-0110. Epub 2011 May 27. PMID: 21622727; PMCID: PMC3131426
246. Subbaramaiah K, Morris PG, Zhou XK, Morrow M, Du B, Giri D, Kopelovich L, Hudis CA, Dannenberg AJ. Increased levels of COX-2 and prostaglandin E2 contribute to elevated aromatase expression in inflamed breast tissue of obese women. *Cancer Discov.* 2012 Apr;2(4):356-65. doi: 10.1158/2159-8290.CD-11-0241. Epub 2012 Jan 27. Retraction in: *Cancer Discov.* 2021 May;11(5):1306. PMID: 22576212; PMCID: PMC3398487.
247. Iyengar NM, Morris PG, Zhou XK, Gucalp A, Giri D, Harbus MD, Falcone DJ, Krasne MD, Vahdat LT, Subbaramaiah K, Morrow M, Hudis CA, Dannenberg AJ. Menopause is a determinant of breast adipose inflammation. *Cancer Prev Res (Phila).* 2015 May;8(5):349-58. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-14-0243. Epub 2015 Feb 26. PMID: 25720743; PMCID: PMC4417434.
248. Parker ED, Folsom AR. Intentional weight loss and incidence of obesity-related cancers: the Iowa Women's Health Study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* (2003) 27:1447-52. 10.1038/sj.ijo.0802437

249. Rosner B, Eliassen AH, Toriola AT, Chen WY, Hankinson SE, Willett WC, Berkey CS, Colditz GA. Weight and weight changes in early adulthood and later breast cancer risk. *Int J Cancer*. 2017 May 1;140(9):2003-2014. doi: 10.1002/ijc.30627. PMID: 28133728; PMCID: PMC5798241.
250. Chlebowski RT, Luo J, Anderson GL, Barrington W, Reding K, Simon MS, Manson JE, Rohan TE, Wactawski-Wende J, Lane D, Strickler H, Mosaver-Rahmani Y, Freudenheim JL, Saquib N, Stefanick ML. Weight loss and breast cancer incidence in postmenopausal women. *Cancer*. 2019 Jan 15;125(2):205-212. doi: 10.1002/cncr.31687. Epub 2018 Oct 8. PMID: 30294816; PMCID: PMC6890496.
251. Neuhouwer ML, Aragaki AK, Prentice RL, Manson JE, Chlebowski R, Carty CL, et al.. Overweight, obesity, and postmenopausal invasive breast cancer risk: a secondary analysis of the Women's health initiative randomized clinical trials. *JAMA Oncol*. (2015) 1:611–21. 10.1001/jamaoncol.2015.1546
252. Emaus MJ, van Gils CH, Bakker MF, Bisschop CN, Monninkhof EM, Bueno-de-Mesquita HB, et al.. Weight change in middle adulthood and breast cancer risk in the EPIC-PANACEA study. *Int J Cancer*. (2014) 135:2887–99. 10.1002/ijc.28926
253. Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B, Willett WC, Hankinson SE. Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. *JAMA*. 2006 Jul 12;296(2):193-201. doi: 10.1001/jama.296.2.193. PMID: 16835425.
254. Telgenkamp I, Kusters YHAM, Schalkwijk CG, Houben AJHM, Kooi ME, Lindeboom L, Bons JAP, Schaper NC, Joris PJ, Plat J, Mensink RP, Stehouwer CDA, Brouwers MCGJ. Contribution of Liver Fat to Weight Loss-Induced Changes in Serum Hepatokines: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Jul 1;104(7):2719-2727. doi: 10.1210/jc.2018-02378. PMID: 30753672
255. Nelson ER, Chang CY, McDonnell DP. Cholesterol and breast cancer pathophysiology. *Trends Endocrinol Metab*. 2014 Dec;25(12):649-55. doi: 10.1016/j.tem.2014.10.001. Epub 2014 Nov 4. PMID: 25458418; PMCID: PMC4268141
256. Danilo C, Frank PG. Cholesterol and breast cancer development. *Current Opinion in Pharmacology*. 2012;12:677–682

257. Laisupasin P, Thompat W, Sukarayodhin S, Sornprom A, Sudjaroen Y. Comparison of Serum Lipid Profiles between Normal Controls and Breast Cancer Patients. *Journal of laboratory physicians*. 2013;5:38–41
258. Hu J, La Vecchia C, de Groh M, Negri E, Morrison H, Mery L. Dietary cholesterol intake and cancer. *Ann Oncol*. 2012;23:491–500.
259. Ronco AL, De Stefani E, Stoll M. Hormonal and metabolic modulation through nutrition: towards a primary prevention of breast cancer. *Breast*. 2010;19:322–332.
260. Kitahara CM, Berrington de Gonzalez A, Freedman ND, Huxley R, Mok Y, Jee SH, Samet JM. Total cholesterol and cancer risk in a large prospective study in Korea. *J Clin Oncol*. 2011;29:1592–1598
261. de Boussac H, Pommier AJ, Dufour J, Trousson A, Caira F, Volle DH, Lobaccaro JM. LXR, prostate cancer and cholesterol: the Good, the Bad and the Ugly. *American journal of cancer research*. 2013;3:58–69.
262. Bobin-Dubigeon C, Nazih H, Blanchard V, Croyal M, Bard JM. Circulating HDL and Non-HDL Associated Apolipoproteins and Breast Cancer Severity. *J Clin Med*. 2022;11(5):1345. Published 2022 Feb 28. doi:10.3390/jcm11051345
263. Cedó, L.; Reddy, S.T.; Mato, E.; Blanco-Vaca, F.; Escolà-Gil, J.C. HDL and LDL: Potential New Players in Breast Cancer Development. *J. Clin. Med*. 2019, 8, 853.
264. Zhou, Y.; Luo, G. Apolipoproteins, as the Carrier Proteins for Lipids, Are Involved in the Development of Breast Cancer. *Clin. Transl. Oncol*. 2020, 22, 1952–1962
265. Lin, X.; Hong, S.; Huang, J.; Chen, Y.; Chen, Y.; Wu, Z. Plasma Apolipoprotein A1 Levels at Diagnosis Are Independent Prognostic Factors in Invasive Ductal Breast Cancer. *Discov. Med*. 2017, 23, 247–258
266. Opstal-van Winden, A.W.J.; Beijnen, J.H.; Loof, A.; van Heerde, W.L.; Vermeulen, R.; Peeters, P.H.M.; van Gils, C.H. Search for Breast Cancer Biomarkers in Fractionated Serum Samples by Protein Profiling With SELDI-TOF MS: Protein Profiling in Fractionated Serum Samples. *J. Clin. Lab. Anal*. 2012, 26, 1–9.
267. Xu, X.; Wan, J.; Yuan, L.; Ba, J.; Feng, P.; Long, W.; Huang, H.; Liu, P.; Cai, Y.; Liu, M.; et al. Serum Levels of Apolipoprotein E Correlates with Disease

- Progression and Poor Prognosis in Breast Cancer. *Tumour. Biol.* 2016, 37, 15959–15966.
268. Saadat, M. Apolipoprotein E (APOE) Polymorphisms and Susceptibility to Breast Cancer: A Meta-Analysis. *Cancer Res. Treat.* 2012, 44, 121–126.
269. Cedó L, Reddy ST, Mato E, Blanco-Vaca F, Escolà-Gil JC. HDL and LDL: Potential New Players in Breast Cancer Development. *J Clin Med.* 2019 Jun 14;8(6):853. doi: 10.3390/jcm8060853. PMID: 31208017; PMCID: PMC6616617.
270. Santos CR, Schulze A. Lipid metabolism in cancer. *FEBS J.* 2012 Aug;279(15):2610-23. doi: 10.1111/j.1742-4658.2012.08644.x. Epub 2012 Jul 3. PMID: 22621751.
271. Touvier M., Fassier P., His M., Norat T., Chan D.S.M., Blacher J., Hercberg S., Galan P., Druesne-Pecollo N., Latino-Martel P. Cholesterol and breast cancer risk: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br. J. Nutr.* 2015;114:347–357. doi: 10.1017/S000711451500183X.
272. Chandler P.D., Song Y., Lin J., Zhang S., Sesso H.D., Mora S., Giovannucci E.L., Rexrode K.E., Moorthy M.V., Li C., et al. Lipid biomarkers and long-term risk of cancer in the Women's Health Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2016;103:1397–1407. doi: 10.3945/ajcn.115.124321
273. Nowak C., Ärnlöv J. A Mendelian randomization study of the effects of blood lipids on breast cancer risk. *Nat. Commun.* 2018;9:3957. doi: 10.1038/s41467-018-06467-9.
274. Rodrigues Dos Santos C., Fonseca I., Dias S., Mendes de Almeida J.C. Plasma level of LDL-cholesterol at diagnosis is a predictor factor of breast tumor progression. *BMC Cancer.* 2014;14:132. doi: 10.1186/1471-2407-14-132
275. Ni H., Liu H., Gao R. Serum Lipids and Breast Cancer Risk: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *PLoS ONE.* 2015;10:e0142669. doi: 10.1371/journal.pone.0142669
276. Borgquist S., Butt T., Almgren P., Shiffman D., Stocks T., Orho-Melander M., Manjer J., Melander O. Apolipoproteins, lipids and risk of cancer. *Int. J. Cancer J. Int. Cancer.* 2016;138:2648–2656. doi: 10.1002/ijc.30013.
277. Martin L.J., Melnichouk O., Huszti E., Connelly P.W., Greenberg C.V., Minkin S., Boyd N.F. Serum Lipids, Lipoproteins, and Risk of Breast Cancer: A

- Nested Case-Control Study Using Multiple Time Points. *J. Natl. Cancer Inst.* 2015;107:djv032. doi: 10.1093/jnci/djv032.
278. Llanos A.A., Makambi K.H., Tucker C.A., Wallington S.F., Shields P.G., Adams-Campbell L.L. Cholesterol, lipoproteins, and breast cancer risk in African American women. *Ethn. Dis.* 2012;22:281–287.
279. His M., Zelek L., Deschasaux M., Pouchieu C., Kesse-Guyot E., Hercberg S., Galan P., Latino-Martel P., Blacher J., Touvier M. Prospective associations between serum biomarkers of lipid metabolism and overall, breast and prostate cancer risk. *Eur. J. Epidemiol.* 2014;29:119–132. doi: 10.1007/s10654-014-9884-5
280. Li X., Tang H., Wang J., Xie X., Liu P., Kong Y., Ye F., Shuang Z., Xie Z., Xie X. The effect of preoperative serum triglycerides and high-density lipoprotein-cholesterol levels on the prognosis of breast cancer. *Breast Edinb. Scotl.* 2017;32:1–6. doi: 10.1016/j.breast.2016.11.024
281. His M., Dartois L., Fagherazzi G., Boutten A., Dupré T., Mesrine S., Boutron-Ruault M.-C., Clavel-Chapelon F., Dossus L. Associations between serum lipids and breast cancer incidence and survival in the E3N prospective cohort study. *Cancer Causes Control CCC.* 2017;28:77–88. doi: 10.1007/s10552-016-0832-4.
282. Kucharska-Newton A.M., Rosamond W.D., Mink P.J., Alberg A.J., Shahar E., Folsom A.R. HDL-cholesterol and incidence of breast cancer in the ARIC cohort study. *Ann. Epidemiol.* 2008;18:671–677. doi: 10.1016/j.annepidem.2008.06.006
283. Kim Y., Park S.K., Han W., Kim D.-H., Hong Y.-C., Ha E.H., Ahn S.-H., Noh D.-Y., Kang D., Yoo K.-Y. Serum high-density lipoprotein cholesterol and breast cancer risk by menopausal status, body mass index, and hormonal receptor in Korea. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.* 2009;18:508–515. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0133
284. Furberg A.-S., Veierød M.B., Wilsgaard T., Bernstein L., Thune I. Serum high-density lipoprotein cholesterol, metabolic profile, and breast cancer risk. *J. Natl. Cancer Inst.* 2004;96:1152–1160. doi: 10.1093/jnci/djh216.

285. Blackburn G.L., Wang K.A. Dietary fat reduction and breast cancer outcome: Results from the Women's Intervention Nutrition Study (WINS) *Am. J. Clin. Nutr.* 2007;86:s878–s881. doi: 10.1093/ajcn/86.3.878S
286. Antalis C.J., Arnold T., Rasool T., Lee B., Buhman K.K., Siddiqui R.A. High ACAT1 expression in estrogen receptor negative basal-like breast cancer cells is associated with LDL-induced proliferation. *Breast Cancer Res. Treat.* 2010;122:661–670. doi: 10.1007/s10549-009-0594-8
287. Dos Santos C.R., Domingues G., Matias I., Matos J., Fonseca I., de Almeida J.M., Dias S. LDL-cholesterol signaling induces breast cancer proliferation and invasion. *Lipids Health Dis.* 2014;13:16. doi: 10.1186/1476-511X-13-16
288. Cornejo K.M., Kandil D., Khan A., Cosar E.F. Theranostic and molecular classification of breast cancer. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2014;138:44–56. doi: 10.5858/arpa.2012-0442-RA.
289. Delimaris I., Faviou E., Antonakos G., Stathopoulou E., Zachari A., Dionyssiou-Asteriou A. Oxidized LDL, serum oxidizability and serum lipid levels in patients with breast or ovarian cancer. *Clin. Biochem.* 2007;40:1129–1134. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2007.06.007
290. Khaidakov M., Mehta J.L. Oxidized LDL triggers pro-oncogenic signaling in human breast mammary epithelial cells partly via stimulation of MiR-21. *PLoS ONE.* 2012;7:e46973. doi: 10.1371/journal.pone.0046973
291. Lee-Rueckert M., Escola-Gil J.C., Kovanen P.T. HDL functionality in reverse cholesterol transport—Challenges in translating data emerging from mouse models to human disease. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Biol. Lipids.* 2016;1861:566–583. doi: 10.1016/j.bbalip.2016.03.004.
292. Mineo C., Shaul P.W. Novel Biological Functions of High-Density Lipoprotein Cholesterol. *Circ. Res.* 2012;111:1079–1090. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.258673.
293. Huang H.-L., Stasyk T., Morandell S., Dieplinger H., Falkensammer G., Griesmacher A., Mogg M., Schreiber M., Feuerstein I., Huck C.W., et al. Biomarker discovery in breast cancer serum using 2-D differential gel electrophoresis/ MALDI-TOF/TOF and data validation by routine clinical assays. *Electrophoresis.* 2006;27:1641–1650. doi: 10.1002/elps.200500857.
294. Wang C, Lin T, Wang X, Yu Z, Zhuge X, Cui W, Wang M, Wang Z, Guo C, Chen X. Low high-density lipoprotein cholesterol levels are associated with

- malignant intraductal papillary mucinous neoplasms: A multicenter study. *Lipids Health Dis.* 2021 Aug 28;20(1):94. doi: 10.1186/s12944-021-01523-8. PMID: 34454509; PMCID: PMC8399724.
295. Rigotti A, Miettinen HE, Krieger M. The role of the high-density lipoprotein receptor SR-BI in the lipid metabolism of endocrine and other tissues. *Endocr Rev.* 2003;24(3):357–87. doi: 10.1210/er.2001-0037.
 296. Revilla G, Cedó L, Tondo M, Moral A, Pérez JI, Corcoy R, et al. LDL, HDL and endocrine-related cancer: From pathogenic mechanisms to therapies. *Semin Cancer Biol.* 2021;73:134–57. doi: 10.1016/j.semcancer.2020.11.012.
 297. Ramadori P, Kroy D, Streetz KL. Immunoregulation by lipids during the development of non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatobiliary surgery nutrition.* 2015;4(1):11–23.
 298. Inoue M, Kurahashi N, Iwasaki M, Tanaka Y, Mizokami M, Noda M, et al. Metabolic factors and subsequent risk of hepatocellular carcinoma by hepatitis virus infection status: a large-scale population-based cohort study of Japanese men and women (JPHC Study Cohort II) *Cancer Causes Control.* 2009;20(5):741–50. doi: 10.1007/s10552-008-9287-6.
 299. Georgila K, Vyrla D, Drakos E. Apolipoprotein A-I (ApoA-I), Immunity, Inflammation and Cancer. *Cancers (Basel).* 2019 Aug 1;11(8):1097. doi: 10.3390/cancers11081097. PMID: 31374929; PMCID: PMC6721368.]
 300. Bacchetti T, Ferretti G, Sahebkar A. The role of paraoxonase in cancer. *Semin Cancer Biol.* 2019;56:72–86. doi: 10.1016/j.semcancer.2017.11.013.
 301. Johnson KE, Siewert KM, Klarin D, Damrauer SM, Chang KM, Tsao PS, et al. The relationship between circulating lipids and breast cancer risk: A Mendelian randomization study. *PLoS Med.* 2020;17(9):e1003302. doi: 10.1371/journal.pmed.1003302.
 302. Ferrini K, Ghelfi F, Mannucci R, Titta L. Lifestyle, nutrition and breast cancer: facts and presumptions for consideration. *Ecancermedicalscience.* 2015 Jul 23;9:557. doi: 10.3332/ecancer.2015.557. PMID: 26284121; PMCID: PMC4531134
 303. Chlebowski RT. Nutrition and physical activity influence on breast cancer incidence and outcome. *Breast.* 2013 Aug;22 Suppl 2:S30-7. doi: 10.1016/j.breast.2013.07.006. PMID: 24074789.

304. Murphy, R.A. Diet, Physical Activity, and Cancer Prevention. In: Wilson, T., Temple, N.J., Bray, G.A. (eds) Nutrition Guide for Physicians and Related Healthcare Professions. Nutrition and Health, 2022. Humana, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-82515-7_14
305. Khandekar MJ, Cohen P, Spiegelman BM. Molecular mechanisms of cancer development in obesity. *Nat Rev Cancer*. 2011 Nov 24;11(12):886-95. doi: 10.1038/nrc3174. PMID: 22113164.
306. Mourouti N, Kontogianni MD, Papavagelis C, Panagiotakos DB. Diet and breast cancer: a systematic review. *Int J Food Sci Nutr*. 2015 Feb;66(1):1-42. doi: 10.3109/09637486.2014.950207. Epub 2014 Sep 8. PMID: 25198160..
307. Teegarden D, Romieu I, Lelièvre SA. Redefining the impact of nutrition on breast cancer incidence: is epigenetics involved? *Nutr Res Rev*. 2012 Jun;25(1):68-95. doi: 10.1017/S0954422411000199. PMID: 22853843; PMCID: PMC4090752
308. De Cicco P, Catani MV, Gasperi V, Sibilano M, Quaglietta M, Savini I. Nutrition and Breast Cancer: A Literature Review on Prevention, Treatment and Recurrence. *Nutrients*. 2019 Jul 3;11(7):1514. doi: 10.3390/nu11071514. PMID: 31277273; PMCID: PMC6682953
309. Kwan ML, Weltzien E, Kushi LH, Castillo A, Slattery ML, Caan BJ. Dietary patterns and breast cancer recurrence and survival among women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Feb 20;27(6):919-26. doi: 10.1200/JCO.2008.19.4035. Epub 2008 Dec 29. PMID: 19114692; PMCID: PMC2668637
310. Skouroliaiou M, Grosomanidis D, Massara P, Kostara C, Papandreou P, Ntountaniotis D, Xepapadakis G. Serum antioxidant capacity, biochemical profile and body composition of breast cancer survivors in a randomized Mediterranean dietary intervention study. *Eur J Nutr*. 2018 Sep;57(6):2133-2145. doi: 10.1007/s00394-017-1489-9. Epub 2017 Jun 20. PMID: 28634625
311. Fararouei M, Iqbal A, Rezaian S, Gheibi Z, Dianatinasab A, Shakarami S, Dianatinasab M. Dietary Habits and Physical Activity are Associated With the Risk of Breast Cancer Among Young Iranian Women: A Case-control Study on 1010 Premenopausal Women. *Clin Breast Cancer*. 2019 Feb;19(1):e127-e134. doi: 10.1016/j.clbc.2018.10.011. Epub 2018 Nov 2. PMID: 30503310

312. Sivasubramanian BP, Dave M, Panchal V, Saifa-Bonsu J, Konka S, Noei F, Nagaraj S, Terpari U, Savani P, Vekaria PH, Samala Venkata V, Manjani L. Comprehensive Review of Red Meat Consumption and the Risk of Cancer. *Cureus*. 2023 Sep 15;15(9):e45324. doi: 10.7759/cureus.45324. PMID: 37849565; PMCID: PMC10577092.
313. Linos E, Willett WC, Cho E, Colditz G, Frazier LA. Red meat consumption during adolescence among premenopausal women and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008 Aug;17(8):2146-51. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0037. Epub 2008 Jul 31. PMID: 18669582; PMCID: PMC4510942.
314. Inoue-Choi M, Sinha R, Gierach GL, Ward MH. Red and processed meat, nitrite, and heme iron intakes and postmenopausal breast cancer risk in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Int J Cancer*. 2016 Apr 1;138(7):1609-18. doi: 10.1002/ijc.29901. Epub 2015 Nov 20. PMID: 26505173; PMCID: PMC4724256.
315. Bouvard V, Loomis D, Guyton KZ, Grosse Y, Ghissassi FE, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Mattock H, Straif K; International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *Lancet Oncol*. 2015 Dec;16(16):1599-600. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00444-1. Epub 2015 Oct 29. PMID: 26514947
316. Missmer SA, Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, Adami HO, Beeson WL, van den Brandt PA, Fraser GE, Freudenheim JL, Goldbohm RA, Graham S, Kushi LH, Miller AB, Potter JD, Rohan TE, Speizer FE, Toniolo P, Willett WC, Wolk A, Zeleniuch-Jacquotte A, Hunter DJ. Meat and dairy food consumption and breast cancer: a pooled analysis of cohort studies. *Int J Epidemiol*. 2002 Feb;31(1):78-85. doi: 10.1093/ije/31.1.78. PMID: 11914299.
317. Guo J, Wei W, Zhan L. Red and processed meat intake and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Res Treat* 2015;151:191–8.
318. Anderson JJ, Darwis NDM, Mackay DF, Celis-Morales CA, Lyall DM, Sattar N, Gill JMR, Pell JP. Red and processed meat consumption and breast cancer: UK Biobank cohort study and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2018 Feb;90:73-82. doi: 10.1016/j.ejca.2017.11.022. Epub 2017 Dec 21. PMID: 29274927.

319. Farvid MS, Stern MC, Norat T, Sasazuki S, Vineis P, Weijenberg MP, Wolk A, Wu K, Stewart BW, Cho E. Consumption of red and processed meat and breast cancer incidence: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Int J Cancer*. 2018 Dec 1;143(11):2787-2799. doi: 10.1002/ijc.31848. Epub 2018 Oct 3. PMID: 30183083; PMCID: PMC8985652
320. Lauber SN, Ali S, Gooderham NJ. The cooked food derived carcinogen 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b] pyridine is a potent oestrogen: a mechanistic basis for its tissue-specific carcinogenicity. *Carcinogenesis*. 2004 Dec;25(12):2509-17. doi: 10.1093/carcin/bgh268. Epub 2004 Aug 19. PMID: 15319301
321. Donovan MG, Wren SN, Cenker M, Selmin OI, Romagnolo DF. Dietary fat and obesity as modulators of breast cancer risk: Focus on DNA methylation. *Br J Pharmacol*. 2020 Mar;177(6):1331-1350. doi: 10.1111/bph.14891. Epub 2020 Jan 26. PMID: 31691272; PMCID: PMC7056465.
322. Prentice RL, Caan B, Chlebowski RT, Patterson R, Kuller LH, Ockene JK, Margolis KL, Limacher MC, Manson JE, Parker LM, Paskett E, Phillips L, Robbins J, Rossouw JE, Sarto GE, Shikany JM, Stefanick ML, Thomson CA, Van Horn L, Vitolins MZ, Wactawski-Wende J, Wallace RB, Wassertheil-Smoller S, Whitlock E, Yano K, Adams-Campbell L, Anderson GL, Assaf AR, Beresford SA, Black HR, Brunner RL, Brzyski RG, Ford L, Gass M, Hays J, Heber D, Heiss G, Hendrix SL, Hsia J, Hubbell FA, Jackson RD, Johnson KC, Kotchen JM, LaCroix AZ, Lane DS, Langer RD, Lasser NL, Henderson MM. Low-fat dietary pattern and risk of invasive breast cancer: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA*. 2006 Feb 8;295(6):629-42. doi: 10.1001/jama.295.6.629. PMID: 16467232.
323. Turner LB. A meta-analysis of fat intake, reproduction, and breast cancer risk: an evolutionary perspective. *Am J Hum Biol*. 2011 Sep-Oct;23(5):601-8. doi: 10.1002/ajhb.21176. Epub 2011 Jun 16. PMID: 21681848
324. Makarem N, Chandran U, Bandera EV, Parekh N. Dietary fat in breast cancer survival. *Annu Rev Nutr*. 2013;33:319-48. doi: 10.1146/annurev-nutr-112912-095300. Epub 2013 May 22. PMID: 23701588; PMCID: PMC3853119
325. Blackburn GL, Wang KA. Dietary fat reduction and breast cancer outcome: results from the Women's Intervention Nutrition Study (WINS). *Am J Clin Nutr*. 2007 Sep;86(3):s878-81. doi: 10.1093/ajcn/86.3.878S. PMID: 18265482.

326. Melnik BC, John SM, Carrera-Bastos P, Cordain L, Leitzmann C, Weiskirchen R, Schmitz G. The Role of Cow's Milk Consumption in Breast Cancer Initiation and Progression. *Curr Nutr Rep.* 2023 Mar;12(1):122-140. doi: 10.1007/s13668-023-00457-0. Epub 2023 Feb 2. PMID: 36729355; PMCID: PMC9974716.
327. Dong JY, Zhang L, He K, Qin LQ. Dairy consumption and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Breast Cancer Res Treat.* 2011 May;127(1):23-31. doi: 10.1007/s10549-011-1467-5. Epub 2011 Mar 27. PMID: 21442197.
328. Zang J, Shen M, Du S, Chen T, Zou S. The Association between Dairy Intake and Breast Cancer in Western and Asian Populations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Breast Cancer.* 2015 Dec;18(4):313-22. doi: 10.4048/jbc.2015.18.4.313. Epub 2015 Dec 23. PMID: 26770237; PMCID: PMC4705082.
329. Melnik BC, John SM, Carrera-Bastos P, Cordain L, Leitzmann C, Weiskirchen R, Schmitz G. The Role of Cow's Milk Consumption in Breast Cancer Initiation and Progression. *Curr Nutr Rep.* 2023 Mar;12(1):122-140. doi: 10.1007/s13668-023-00457-0. Epub 2023 Feb 2. PMID: 36729355; PMCID: PMC9974716
330. Longhi G, van Sinderen D, Ventura M, Turrone F. Microbiota and Cancer: The Emerging Beneficial Role of Bifidobacteria in Cancer Immunotherapy. *Front Microbiol.* 2020 Sep 8;11:575072. doi: 10.3389/fmicb.2020.575072. PMID: 33013813; PMCID: PMC7507897
331. He Y, Tao Q, Zhou F, Si Y, Fu R, Xu B, Xu J, Li X, Chen B. The relationship between dairy products intake and breast cancer incidence: a meta-analysis of observational studies. *BMC Cancer.* 2021 Oct 15;21(1):1109. doi: 10.1186/s12885-021-08854-w. PMID: 34654387; PMCID: PMC8520314.
332. Pishdad S, Joola P, Bourbour F, Rastgoo S, Majidi N, Gholamalizadeh M, Ebrahimi K, Abbas Torki S, Akbari ME, Montazeri F, Ajami M, Doaei S. Association between different types of dietary carbohydrate and breast cancer. *Clin Nutr ESPEN.* 2021 Dec;46:259-263. doi: 10.1016/j.clnesp.2021.08.041. Epub 2021 Oct 6. PMID: 34857206.
333. Farvid MS, Barnett JB, Spence ND, Rosner BA, Holmes MD. Types of carbohydrate intake and breast cancer survival. *Eur J Nutr.* 2021

- Dec;60(8):4565-4577. doi: 10.1007/s00394-021-02517-z. Epub 2021 Jun 21. PMID: 34152461; PMCID: PMC9938676.
334. Peppas M, Manta A, Mavroei I, Nastos C, Pikoulis E, Syrigos K, Bamias A. Dietary Approach of Patients with Hormone-Related Cancer Based on the Glycemic Index and Glycemic Load Estimates. *Nutrients*. 2023 Aug 31;15(17):3810. doi: 10.3390/nu15173810. PMID: 37686842; PMCID: PMC10490329
335. Sasanfar B, Toorang F, Mohebbi E, Zendehtdel K, Azadbakht L. Dietary carbohydrate quality and risk of breast cancer among women. *Nutr J*. 2021 Nov 26;20(1):93. doi: 10.1186/s12937-021-00752-y. PMID: 34823559; PMCID: PMC8620945
336. Woo HD, Park K.-S., Shin A., Ro J., Kim J. Glycemic Index and Glycemic Load Dietary Patterns and the Associated Risk of Breast Cancer: A Case-Control Study. *Asian Pac. J. Cancer Prev*. 2013; 14 :5193–5198. doi: 10.7314/APJCP.2013.14.9.5193
337. Amadou A, Degoul J, Hainaut P, Chajes V, Biessy C, Torres Mejia G, Huybrechts I, Moreno Macia H, Ortega C, Angeles-Llerenas A, Romieu I. Dietary Carbohydrate, Glycemic Index, Glycemic Load, and Breast Cancer Risk Among Mexican Women. *Epidemiology*. 2015 Nov;26(6):917-24. doi: 10.1097/EDE.0000000000000374. PMID: 26340313
338. Romanos-Nanclares A, Gea A, Martínez-González MÁ, Zazpe I, Gardeazabal I, Fernandez-Lazaro CI, Toledo E. Carbohydrate quality index and breast cancer risk in a Mediterranean cohort: The SUN project. *Clin Nutr*. 2021 Jan;40(1):137-145. doi: 10.1016/j.clnu.2020.04.037. Epub 2020 May 4. PMID: 32444240.
339. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I, Islami F, Fedirko V, Scotti L, Jenab M, Turati F, Pasquali E, Pelucchi C, Galeone C, Bellocco R, Negri E, Corrao G, Boffetta P, La Vecchia C. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis. *Br J Cancer*. 2015 Feb 3;112(3):580-93. doi: 10.1038/bjc.2014.579. Epub 2014 Nov 25. PMID: 25422909; PMCID: PMC4453639.
340. Ekwueme DU, Allaire BT, Parish WJ, Thomas CC, Poehler D, Guy GP Jr, Aldridge AP, Lahoti SR, Fairley TL, Trogon JG. Estimation of Breast Cancer Incident Cases and Medical Care Costs Attributable to Alcohol Consumption

- Among Insured Women Aged <45 Years in the U.S. *Am J Prev Med.* 2017 Sep;53(3S1):S47-S54. doi: 10.1016/j.amepre.2017.05.023. PMID: 28818245; PMCID: PMC5854476
341. Xu M, Wang S, Ren Z, Frank JA, Yang XH, Zhang Z, Ke ZJ, Shi X, Luo J. Chronic ethanol exposure enhances the aggressiveness of breast cancer: the role of p38γ. *Oncotarget.* 2016 Jan 19;7(3):3489-505. doi: 10.18632/oncotarget.6508. PMID: 26655092; PMCID: PMC4823122
342. Roswall N, Weiderpass E. Alcohol as a risk factor for cancer: existing evidence in a global perspective. *J Prev Med Public Health.* 2015 Jan;48(1):1-9. doi: 10.3961/jpmph.14.052. Epub 2015 Jan 27. PMID: 25652705; PMCID: PMC4322512.
343. Liu Y, Nguyen N, Colditz GA. Links between alcohol consumption and breast cancer: a look at the evidence. *Womens Health (Lond).* 2015 Jan;11(1):65-77. doi: 10.2217/whe.14.62. PMID: 25581056; PMCID: PMC4299758
344. Shield KD, Soerjomataram I, Rehm J. Alcohol Use and Breast Cancer: A Critical Review. *Alcohol Clin Exp Res.* 2016;40(6):1166-1181. doi:10.1111/acer.13071
345. Seitz HK, Pelucchi C, Bagnardi V, La Vecchia C. Epidemiology and pathophysiology of alcohol and breast cancer: Update 2012. *Alcohol Alcohol.* 2012 May-Jun;47(3):204-12. doi: 10.1093/alcalc/ags011. Epub 2012 Mar 29. PMID: 22459019
346. Johnson KC, Miller AB, Collishaw NE, Palmer JR, Hammond SK, Salmon AG, Cantor KP, Miller MD, Boyd NF, Millar J, Turcotte F. Active smoking and secondhand smoke increase breast cancer risk: the report of the Canadian Expert Panel on Tobacco Smoke and Breast Cancer Risk (2009). *Tob Control.* 2011 Jan;20(1):e2. doi: 10.1136/tc.2010.035931. Epub 2010 Dec 8. PMID: 21148114.
347. Secretan B, Straif K, Baan R, Grosse Y, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Freeman C, Galichet L, Cogliano V; WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. A review of human carcinogens--Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *Lancet Oncol.* 2009 Nov;10(11):1033-4. doi: 10.1016/s1470-2045(09)70326-2. PMID: 19891056.

348. Oz M, King JR, Yang KS, Khushaish S, Tchugunova Y, Khajah MA, Luqmani YA, Kabbani N. $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor interaction with G proteins in breast cancer cell proliferation, motility, and calcium signaling. *PLoS One*. 2023 Jul 25;18(7):e0289098. doi: 10.1371/journal.pone.0289098. PMID: 37490473; PMCID: PMC10368273.
349. Terry PD, Rohan TE. Cigarette smoking and the risk of breast cancer in women: a review of the literature. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002 Oct;11(10 Pt 1):953-71. PMID: 12376493.
350. Luo J, Margolis KL, Wactawski-Wende J, Horn K, Messina C, Stefanick ML, Tindle HA, Tong E, Rohan TE. Association of active and passive smoking with risk of breast cancer among postmenopausal women: a prospective cohort study. *BMJ*. 2011 Mar 1;342:d1016. doi: 10.1136/bmj.d1016. PMID: 21363864; PMCID: PMC3047002.
351. Xue F, Willett WC, Rosner BA, Hankinson SE, Michels KB. Cigarette smoking and the incidence of breast cancer. *Arch Intern Med*. 2011 Jan 24;171(2):125-33. doi: 10.1001/archinternmed.2010.503. PMID: 21263102; PMCID: PMC3131146.
352. Gaudet MM, Carter BD, Brinton LA, Falk RT, Gram IT, Luo J, Milne RL, Nyante SJ, Weiderpass E, Beane Freeman LE, Sandler DP, Robien K, Anderson KE, Giles GG, Chen WY, Feskanich D, Braaten T, Isaacs C, Butler LM, Koh WP, Wolk A, Adami HO, White E, Margolis KL, Thun MJ, Gapstur SM. Pooled analysis of active cigarette smoking and invasive breast cancer risk in 14 cohort studies. *Int J Epidemiol*. 2017 Jun 1;46(3):881-893. doi: 10.1093/ije/dyw288. PMID: 28031315; PMCID: PMC5837778.
353. Hecht SS. Tobacco smoke carcinogens and breast cancer. *Environ Mol Mutagen*. 2002;39(2-3):119-26. doi: 10.1002/em.10071. PMID: 11921179.
354. Di Cello F, Flowers VL, Li H, Vecchio-Pagán B, Gordon B, Harbom K, Shin J, Beaty R, Wang W, Brayton C, Baylin SB, Zahnow CA. Cigarette smoke induces epithelial to mesenchymal transition and increases the metastatic ability of breast cancer cells. *Mol Cancer*. 2013 Aug 6;12:90. doi: 10.1186/1476-4598-12-90. PMID: 23919753; PMCID: PMC3750372.
355. Kispert S, McHowat J. Recent insights into cigarette smoking as a lifestyle risk factor for breast cancer. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2017 Mar 7;9:127-132. doi: 10.2147/BCTT.S129746. PMID: 28331363; PMCID: PMC5348072

356. Holm JB, Rosendahl AH, Borgquist S. Local Biomarkers Involved in the Interplay between Obesity and Breast Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021;13(24):6286.
357. Lodi M, Kiehl A, Qu FL, Gabriele V, Tomasetto C, Mathelin C. Lipid Intake and Breast Cancer Risk: Is There a Link? A New Focus and Meta-Analysis. *Eur J Breast Health*. 2022;18(2):108-126.
358. Centonze G, Natalini D, Piccolantonio A, Salemme V, Morellato A, Arina P, Riganti C, Defilippi P. Cholesterol and Its Derivatives: Multifaceted Players in Breast Cancer Progression. *Front Oncol*. 2022;12:906670.
359. <https://www.worldobesity.org/about/about-obesity/obesity-classification>
360. Santos C.R., Schulze A. Lipid metabolism in cancer. *FEBS J*. 2012;279:2610–262
361. Mouabbi JA, Hassan A, Lim B, Hortobagyi GN, Tripathy D, Layman RM. Invasive lobular carcinoma: an understudied emergent subtype of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2022;193(2):253-264.
362. Dianatinasab M, Rezaian M, HaghghatNezad E, Bagheri-Hosseiniabadi Z, Amanat S, Rezaeian S, Masoudi A, Ghiasvand R. Dietary Patterns and Risk of Invasive Ductal and Lobular Breast Carcinomas: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Breast Cancer*. 2020;20(4):e516-e528.
363. Razik MA, Alsubaie AM, Alsetri HM, Albassam KA, Alkhurayyif AO, Altamimi MM, Alanazi SM. Clinical and histopathological features of breast tumors in women: a cross-sectional study at three hospitals in the Kingdom of Saudi Arabia. *Pan Afr Med J*. 2021;39:267.
364. Abdulrahman GO Jr, Rahman GA. Epidemiology of breast cancer in europe and Africa. *J Cancer Epidemiol*. 2012;2012:915610.
365. Zhou Y, Luo G. Apolipoproteins, as the carrier proteins for lipids, are involved in the development of breast cancer. *Clin Transl Oncol*. 2020;22(11):1952-1962.
366. Touvier M, Fassier P, His M, Norat T, Chan D.S.M, Blacher J, Hercberg S, Galan P, Druesne-Pecollo N, Latino-Martel P. Cholesterol and breast cancer risk: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br. J. Nutr*. 2015;114:347–357.
367. Chandler PD, Song Y, Lin J, Zhang S, Sesso HD, Mora S, Giovannucci EL, Rexrode KE, Moorthy MV, Li C, Ridker PM, Lee IM, Manson JE, Buring JE,

- Wang L. Lipid biomarkers and long-term risk of cancer in the Women's Health Study. *Am J Clin Nutr.* 2016;103(6):1397-1407.
368. Nowak C, Ärnlöv J. A Mendelian randomization study of the effects of blood lipids on breast cancer risk. *Nat Commun.* 2018;9(1):3957.
369. Garcia-Estevez L, Moreno-Bueno G. Updating the role of obesity and cholesterol in breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2019;21(1):35.
370. Kitahara CM, De González AB, Freedman ND, Huxley R, Mok Y, Jee SH, Samet JM. Total cholesterol and cancer risk in a large prospective study in Korea. *Journal of Clinical Oncology.* 2011;29(12):1592.
371. Silvente-Poirot S, Poirot M. Cholesterol metabolism and cancer: the good, the bad and the ugly. *Curr Opin Pharmacol.* 2012;12(6):673-676.
372. Xi Y, Yani Z, Jing M, Yinhang W, Xiaohui H, Jing Z, Quan Q, Shuwen H. Mechanisms of induction of tumors by cholesterol and potential therapeutic prospects. *Biomed Pharmacother.* 2021;144:112277.
373. Qin Y, Hou Y, Liu S, Zhu P, Wan X, Zhao M, Peng M, Zeng H, Li Q, Jin T, Cui X, Liu M. A Novel Long Non-Coding RNA Inc030 Maintains Breast Cancer Stem Cell Stemness by Stabilizing SQLE mRNA and Increasing Cholesterol Synthesis. *Adv Sci (Weinh).* 2020;8(2):2002232.
374. Seo Y, Kim J, Park SJ, Park JJ, Cheon JH, Kim WH, Kim TI. Metformin Suppresses Cancer Stem Cells through AMPK Activation and Inhibition of Protein Prenylation of the Mevalonate Pathway in Colorectal Cancer. *Cancers (Basel).* 2020;12(9):2554.
375. Greenlee JD, Subramanian T, Liu K, King MR. Rafting Down the Metastatic Cascade: The Role of Lipid Rafts in Cancer Metastasis, Cell Death, and Clinical Outcomes. *Cancer Res.* 2021;81(1):5-17.
376. Codini M, Garcia-Gil M, Albi E. Cholesterol and Sphingolipid Enriched Lipid Rafts as Therapeutic Targets in Cancer. *Int J Mol Sci.* 2021;22(2):726.
377. Mollinedo, F., Gajate, C. Lipid rafts as signaling hubs in cancer cell survival/death and invasion: implications in tumor progression and therapy. *J Lipid Res.* 2020;61(5): 611-635.
378. Sviridov D, Mukhamedova N, Miller YI. Lipid rafts as a therapeutic target. *J Lipid Res.* 2020;61(5):687-695.

379. Li C, Yang L, Zhang D, Jiang W. Systematic review and meta-analysis suggest that dietary cholesterol intake increases risk of breast cancer. *Nutr Res.* 2016;36(7):627-35.
380. Xiao Y, Xia J, Li L, Ke Y, Cheng J, Xie Y, Chu W, Cheung P, Kim JH, Colditz GA, Tamimi RM, Su X. Associations between dietary patterns and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Breast Cancer Res.* 2019;21(1):16.
381. Li X, Tang H, Wang J, Xie X, Liu P, Kong Y, Ye F, Shuang Z, Xie Z, Xie X. The effect of preoperative serum triglycerides and high-density lipoprotein-cholesterol levels on the prognosis of breast cancer. *Breast.* 2017;32:1-6.
382. Ghahremanfard F, Mirmohammadkhani M, Shahnazari B, Gholami G, Mehdizadeh J. The Valuable Role of Measuring Serum Lipid Profile in Cancer Progression. *Oman Med J.* 2015;30(5):353-357.
383. Johnson KE, Siewert KM, Klarin D, Damrauer SM; VA Million Veteran Program, Chang KM, Tsao PS, Assimes TL, Maxwell KN, Voight BF. The relationship between circulating lipids and breast cancer risk: A Mendelian randomization study. *PLoS Med.* 2020;17(9):e1003302.
384. Rasmy A, Sorour Y. Effect of Obesity on Neoadjuvant Systemic Therapy Outcomes in Patients with Early Breast Cancer: A Retrospective Institutional Study. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2020;21(3):683-691
385. Li H, Hou L, Yu Y, Sun X, Liu X, Yu Y, Wu S, He Y, Wu Y, He L, Xue F. Lipids, Anthropometric Measures, Smoking and Physical Activity Mediate the Causal Pathway From Education to Breast Cancer in Women: A Mendelian Randomization Study. *J Breast Cancer.* 2021;24(6):504-519.
386. Rehman S, Nagarajan JS, Ghafoor B, Qureshi MH, Shahrukh S. Invasive Lobular Carcinoma in Premenopausal Woman: A Delayed Diagnosis Due to Socio-Cultural Factors Prevalent in Pakistan. *Cureus.* 2022;14(5):e24766.
387. Wijeratne DT, Gunasekera S, Booth CM, Promod H, Jalink M, Jayarajah U, Seneviratne S. Demographic, tumour, and treatment characteristics of female patients with breast cancer in Sri Lanka; results from a hospital-based cancer registry. *BMC Cancer.* 2021;21(1):1175.
388. Jordahl KM, Malone KE, Baglia ML, Flanagan MR, Tang MC, Porter PL, Li CI. Alcohol consumption, smoking, and invasive breast cancer risk after ductal carcinoma in situ. *Breast Cancer Res Treat.* 2022;193(2):477-484.

389. Katuwal S, Tapanainen J, Pukkala E. Multivariate analysis of independent roles of socioeconomic status, occupational physical activity, reproductive factors, and postmenopausal hormonal therapy in risk of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2022;193(2):495-505.
390. Arthur RS, Wang T, Xue X, Kamensky V, Rohan TE. Genetic Factors, Adherence to Healthy Lifestyle Behavior, and Risk of Invasive Breast Cancer Among Women in the UK Biobank. *J Natl Cancer Inst.* 2020;112(9):893-901.
391. Dianatinasab M, Fararouei M, Daneshi N, Rezaian S, Mohammadianpanah M, Chaman R, Ghiasvand R. Heterogeneity in risk factors for ductal and lobular breast carcinomas: A case-control study. *Int J Cancer.* 2019;145(11):2917-2925.
392. Baset Z, Abdul-Ghafar J, Parpio YN, Haidary AM. Risk factors of breast cancer among patients in a tertiary care hospitals in Afghanistan: a case control study. *BMC Cancer.* 2021;21(1):71.
393. Tsigginou A, Vlachopoulos F, Arzimanoglou I, Zagouri F, Dimitrakakis C. Cumulative BRCA mutation analysis in the Greek population confirms that homogenous ethnic background facilitates genetic testing. *Hered Cancer Clin Pract.* 2015;13(1):17.
394. Fostira F, Kostantopoulou I, Apostolou P, Papamentzelopoulou MS, Papadimitriou C, Faliakou E, Christodoulou C, Boukovinas I, Razis E, Tryfonopoulos D, Barbounis V, Vagena A, Vlachos IS, Kalfakakou D, Fountzilas G, Yannoukakos D. One in three highly selected Greek patients with breast cancer carries a loss-of-function variant in a cancer susceptibility gene. *J Med Genet.* 2020;57(1):53-61
395. Apeossos A, Agiannitopoulos K, Pepe G, Tsaousis GN, Papadopoulou E, Metaxa-Mariatou V, Tsirigoti A, Efstathiadou C, Markopoulos C, Xepapadakis G, Venizelos V, Tsiftoglou A, Natsiopoulos I, Nasioulas G. Comprehensive BRCA mutation analysis in the Greek population. Experience from a single clinical diagnostic center. *Cancer Genet.* 2018;220:1-12.
396. Xie C, Luo J, He Y, Jiang L, Zhong L, Shi Y. BRCA2 gene mutation in cancer. *Medicine (Baltimore).* 2022;101(45):e31705.
397. Yao L, Sun J, Zhang J, He Y, Ouyang T, Li J, Wang T, Fan Z, Fan T, Lin B, Xie Y. Breast cancer risk in Chinese women with BRCA1 or BRCA2 mutations. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;156(3):441-445.

398. Konstantopoulou I, Tsitlaidou M, Fostira F, Pertesi M, Stavropoulou AV, Triantafyllidou O, Tsotra E, Tsiftoglou AP, Tsionou C, Droufakou S, Dimitrakakis C, Fountzilias G, Yannoukakos D. High prevalence of BRCA1 founder mutations in Greek breast/ovarian families. *Clin Genet.* 2014;85(1):36-42.
399. Dossus L, Benusiglio PR. Lobular breast cancer: incidence and genetic and non-genetic risk factors. *Breast Cancer Res.* 2015;17:37.
400. Koumpis C, Dimitrakakis C, Antsaklis A, Royer R, Zhang S, Narod SA, Kotsopoulos J. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in unselected breast cancer patients from Greece. *Hered Cancer Clin Pract.* 2011;9(1):10.
401. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, Jervis S, van Leeuwen FE, Milne RL, Andrieu N, Goldgar DE, Terry MB, Rookus MA, Easton DF, Antoniou AC; BRCA1 and BRCA2 Cohort Consortium, McGuffog L, Evans DG, Barrowdale D, Frost D, Adlard J, Ong KR, Izatt L, Tischkowitz M, Eeles R, Davidson R, Hodgson S, Ellis S, Nogues C, Lasset C, Stoppa-Lyonnet D, Fricker JP, Faivre L, Berthet P, Hooning MJ, van der Kolk LE, Kets CM, Adank MA, John EM, Chung WK, Andrulis IL, Southey M, Daly MB, Buys SS, Osorio A, Engel C, Kast K, Schmutzler RK, Caldes T, Jakubowska A, Simard J, Friedlander ML, McLachlan SA, Machackova E, Foretova L, Tan YY, Singer CF, Olah E, Gerdes AM, Arver B, Olsson H. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA.* 2017;317(23):2402-2416.
402. ElBiad O, Laraqui A, El Boukhrissi F, Mounjid C, Lamsisi M, Bajjou T, Elannaz H, Lahlou AI, Kouach J, Benchekroune K, Oukabli M, Chahdi H, Ennaji MM, Tanz R, Sbitti Y, Ichou M, Ennibi K, Badaoui B, Sekhsokh Y. Prevalence of specific and recurrent/founder pathogenic variants in BRCA genes in breast and ovarian cancer in North Africa. *BMC Cancer.* 2022;22(1):208.
403. Carreras G, Lachi A, Boffi R, Clancy L, Gallus S, Fernández E, López MJ, Soriano JB, López Nicolás Á, Semple S, Behrakis P, Gorini G; TackSHS Project Investigators. Burden of disease from breast cancer attributable to smoking and second-hand smoke exposure in Europe. *Int J Cancer.* 2020;147(9):2387-2393.
404. Dimou N, Yarmolinsky J, Bouras E, Tsilidis KK, Martin RM, Lewis SJ, Gram IT, Bakker MF, Brenner H, Figueiredo JC, Fortner RT, Gruber SB, van Guelpen

- B, Hsu L, Kaaks R, Kweon SS, Lin Y, Lindor NM, Newcomb PA, Sánchez MJ, Severi G, Tindle HA, Tumino R, Weiderpass E, Gunter MJ, Murphy N. Causal Effects of Lifetime Smoking on Breast and Colorectal Cancer Risk: Mendelian Randomization Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2021;30(5):953-964.
405. Jones ME, Schoemaker MJ, Wright LB, Ashworth A, Swerdlow AJ. Smoking and risk of breast cancer in the Generations Study cohort. *Breast Cancer Res.* 2017;19(1):118.
406. Catsburg C, Miller AB, Rohan TE. Active cigarette smoking and risk of breast cancer. *Int J Cancer.* 2015;136(9):2204-2209.
407. Dossus L, Boutron-Ruault MC, Kaaks R, Gram IT, Vilier A, Fervers B, Manjer J, Tjonneland A, Olsen A, Overvad K, Chang-Claude J, Boeing H, Steffen A, Trichopoulou A, Lagiou P, Sarantopoulou M, Palli D, Berrino F, Tumino R, Vineis P, Mattiello A, Bueno-de-Mesquita HB, van Duijnhoven FJ, Bakker MF, Peeters PH, Weiderpass E, Bjerkaas E, Braaten T, Menéndez V, Agudo A, Sanchez MJ, Amiano P, Tormo MJ, Barricarte A, Butt S, Khaw KT, Wareham N, Key TJ, Travis RC, Rinaldi S, McCormack V, Romieu I, Cox DG, Norat T, Riboli E, Clavel-Chapelon F. Active and passive cigarette smoking and breast cancer risk: results from the EPIC cohort. *Int J Cancer.* 2014;134(8):1871-1888.
408. Luo J, Horn K, Ockene JK, Simon MS, Stefanick ML, Tong E, Margolis KL. Interaction between smoking and obesity and the risk of developing breast cancer among postmenopausal women: the Women's Health Initiative Observational Study. *Am J Epidemiol.* 2011;174(8):919-928.
409. Stalsberg R, Bertheussen GF, Børset H, Thomsen SN, Husøy A, Flote VG, Thune I, Lundgren S. Do Breast Cancer Patients Manage to Participate in an Outdoor, Tailored, Physical Activity Program during Adjuvant Breast Cancer Treatment, Independent of Health and Socio-Demographic Characteristics? *J Clin Med.* 2022;11(3):843.
410. King M, Marks JH, Mandell JB; New York Breast Cancer Study Group. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science.* 2003;302(5645):643–646.
411. Margolis R, Wessner C, Stanczak M, Liu JB, Li J, Nam K, Forsberg F, Eisenbrey JR. Monitoring Progression of Ductal Carcinoma In Situ Using

- Photoacoustics and Contrast-Enhanced Ultrasound. *Transl Oncol.* 2019;12(7):973-980.
412. Veal CT, Hart V, Lakoski SG, Hampton JM, Gangnon RE, Newcomb PA, Higgins ST, Trentham-Dietz A, Sprague BL. Health-related behaviors and mortality outcomes in women diagnosed with ductal carcinoma in situ. *J Cancer Surviv.* 2017;11(3):320-328.
413. Zhong S, Jiang T, Ma T, Zhang X, Tang J, Chen W, Lv M, Zhao J. Association between physical activity and mortality in breast cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Epidemiol.* 2014;29(6):391-404.
414. Wiggs AG, Chandler JK, Aktas A, Sumner SJ, Stewart DA. The Effects of Diet and Exercise on Endogenous Estrogens and Subsequent Breast Cancer Risk in Postmenopausal Women. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:732255.
415. Newcomb PA, Kampman E, Trentham-Dietz A, Egan KM, Titus LJ, Baron JA, Hampton JM, Passarelli MN, Willett WC. Alcohol consumption before and after breast cancer diagnosis: associations with survival from breast cancer, cardiovascular disease, and other causes. *J Clin Oncol.* 2013;31(16):1939-1946
416. Zhou X, Yu L, Wang L, Xiao J, Sun J, Zhou Y, Xu X, Xu W, Spiliopoulou A, Timofeeva M, Zhang X, He Y, Yang H, Campbell H, Zhang B, Zhu Y, Theodoratou E, Li X. Alcohol consumption, blood DNA methylation and breast cancer: a Mendelian randomisation study. *Eur J Epidemiol.* 2022;37(7):701-712.
417. Li CI, Chlebowski RT, Freiberg M, Johnson KC, Kuller L, Lane D, Lessin L, O'Sullivan MJ, Wactawski-Wende J, Yasmeen S, Prentice R. Alcohol consumption and risk of postmenopausal breast cancer by subtype: the women's health initiative observational study. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(18):1422-31.
418. Geczik AM, Ferris JS, Terry MB, Andrulis IL, Buys SS, Daly MB, Hopper JL, John EM, Kurian AW, Southey MC, Liao Y, Genkinger JM. Adherence to the 2020 American Cancer Society Guideline for Cancer Prevention and risk of breast cancer for women at increased familial and genetic risk in the Breast Cancer Family Registry: an evaluation of the weight, physical activity, and alcohol consumption recommendations. *Breast Cancer Res Treat.* 2022;194(3):673-682.

419. Matin J, Lucia RM, Lal K, Columbus A, Goodman D, Larsen K, Ziogas A, Park HL. Factors Associated with Women's Unwillingness to Decrease Alcohol Intake to Decrease Breast Cancer Risk. *J Prim Care Community Health*. 2021;12:21501327211000211.
420. Dong JY, Qin LQ. Education level and breast cancer incidence: a meta-analysis of cohort studies. *Menopause*. 2020 Jan;27(1):113-118. doi: 10.1097/GME.0000000000001425. PMID: 31479033.
421. Niță I, Nițipir C, Toma ȘA, Limbău AM, Pirvu E, Bădărău IA, Suciu I, Suciu G, Manolescu LSC. Level of education, background and clinical stage as prognostic factors according to RMST function in patients with early and locally advanced breast cancer: a single institution experience from Romania. *Med Pharm Rep*. 2022;95(1):31-39.
422. Gupta A, Jones K, Deveaux A, Bevel M, Salako O, Daramola A, Hall A, Alatise O, Ogun G, Adeniyi A, Ojo A, Ayandipo O, Olajide T, Olasehinde O, Arowolo O, Adisa A, Afuwape O, Olusanya A, Adegoke A, Tollefsbol TO, Arnett D, Newgard CB, Akinyemiju T. Association of Life-Course Educational Attainment and Breast Cancer Grade in the MEND Study. *Ann Glob Health*. 2021;87(1):59.
423. Kabat GC, Kim M, Shikany JM, Rodgers AK, Wactawski-Wende J, Lane D, Powell L, Stefanick ML, Freiberg MS, Kazlauskaite R, Chlebowski RT, Wassertheil-Smoller S, Rohan TE. Alcohol consumption and risk of ductal carcinoma in situ of the breast in a cohort of postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(8):2066-2072.
424. Jordahl KM, Malone KE, Baglia ML, Flanagan MR, Tang MC, Porter PL, Li CI. Alcohol consumption, smoking, and invasive breast cancer risk after ductal carcinoma in situ. *Breast Cancer Res Treat*. 2022;193(2):477-484.
425. Baglia ML, Malone KE, Tang MC, Li CI. Alcohol Intake and Risk of Breast Cancer by Histologic Subtype and Estrogen Receptor Status Among Women Aged 55 to 74 Years. *Horm Cancer*. 2017;8(4):211-218.
426. Donat-Vargas C, Guerrero-Zotano Á, Casas A, Baena-Cañada JM, Lope V, Antolín S, Garcia-Saénz JÁ, Bermejo B, Muñoz M, Ramos M, de Juan A, Jara Sánchez C, Sánchez-Rovira P, Antón A, Brunet J, Gavilá J, Salvador J, Arriola Arellano E, Bezares S, Fernández de Larrea-Baz N, Pérez-Gómez B, Martín

- M, Pollán M. Trajectories of alcohol consumption during life and the risk of developing breast cancer. *Br J Cancer*. 2021;125(8):1168-1176.
427. Enger SM, Ross RK, Paganini-Hill A, Carpenter CL, Bernstein L. Body size, physical activity, and breast cancer hormone receptor status: results from two case-control studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2000;9(7):681-687.
428. Shojaku H, Hori R, Yoshida T, Matsui K, Shimada K, Takayanagi N, Noguchi K. Low-grade ductal carcinoma in situ (DCIS) arising in a fibroadenoma of the breast during 5 years follow-up: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(10):e24023.
429. Aydın OU, Soylu L, Ercan Aİ, Bilezikçi B, Koçak S. Invasive Ductal Carcinoma Developing From Fibroadenoma. *J Breast Health*. 2015;11(4):195-198.
430. Marumoto A, Steinemann S, Furumoto N, Woodruff S. An Uncommon Pairing of common Tumors: Case Report of Ductal Carcinoma in situ Within Fibroadenoma. *Hawaii J Med Public Health*. 2019;78(2):39-43.
431. Dupont WD, Page DL, Parl FF, Vnencak-Jones CL, Plummer WD Jr, Rados MS, Schuyler PA. Long-term risk of breast cancer in women with fibroadenoma. *N Engl J Med*. 1994;331(1):10-15.
432. Hammood ZD, Mohammed SH, Abdulla BA, Omar SS, Naqar S, Salih AM, Kakamad FH. Ductal carcinoma in situ arising from fibroadenoma; a rare case with review of literature. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022;75:103449.
433. Diaz NM, Palmer JO, McDivitt RW. Carcinoma arising within fibroadenomas of the breast. A clinicopathologic study of 105 patients. *Am J Clin Pathol*. 1991;95(5):614-922.
434. Wu YT, Wu HK, Chen ST, Chen CJ, Chen DR, Lai HW. Fibroadenoma progress to ductal carcinoma in situ, infiltrating ductal carcinoma and lymph node metastasis? Report an unusual case. *J Surg Case Rep*. 2017;2017(5):rjx064.
435. Kato F, Omatsu T, Matsumura W, Takahashi M, Hosoda M, Takahashi H, Kubota K, Oyama-Manabe N, Terae S, Shirato H. Dynamic MR findings of ductal carcinoma in situ within a fibroadenoma. *Magn Reson Med Sci*. 2011;10(2):129-132.
436. Limite G, Esposito E, Sollazzo V, Ciancia G, Formisano C, Di Micco R, De Rosa D, Forestieri P. Lobular intraepithelial neoplasia arising within breast fibroadenoma. *BMC Res Notes*. 2013;6:267.

437. El-Essawy M., AL Haidary A., Khan A.L. Ductal carcinoma in situ (DCIS) in breast fibroadenoma. *Egypt. J. Radiol. Nuclear Med.* 2020;51:1–7.
438. Hubbard JL, Cagle K, Davis JW, Kaups KL, Kodama M. Criteria for excision of suspected fibroadenomas of the breast. *Am J Surg.* 2015;209(2):297–301.
439. Park EK, Cho KR, Seo BK, Woo OH, Lee JH, Song SE, Bae JW. Radiologic Findings of Ductal Carcinoma in Situ Arising Within a Juvenile Fibroadenoma: Mammographic, Sonographic and Dynamic Contrast-Enhanced Breast MRI Features. *Iran J Radiol.* 2015;12(2):e17916.
440. Eketunde AO. Diabetes as a Risk Factor for Breast Cancer. *Cureus.* 2020;12(5):e8010
441. Wijeratne DT, Gunasekera S, Booth CM, Promod H, Jalink M, Jayarajah U, Seneviratne S. Demographic, tumour, and treatment characteristics of female patients with breast cancer in Sri Lanka; results from a hospital-based cancer registry. *BMC Cancer.* 2021;21(1):1175.
442. Bronsveld HK, Jensen V, Vahl P, De Bruin ML, Cornelissen S, Sanders J, Auvinen A, Haukka J, Andersen M, Vestergaard P, Schmidt MK. Diabetes and Breast Cancer Subtypes. *PLoS One.* 2017;12(1):e0170084.
443. Shao S, Gill AA, Zahm SH, Jatoi I, Shriver CD, McGlynn KA, Zhu K. Diabetes and Overall Survival among Breast Cancer Patients in the U.S. Military Health System. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2018;27(1):50-57.
444. Shahid RK, Ahmed S, Le D, Yadav S. Diabetes and Cancer: Risk, Challenges, Management and Outcomes. *Cancers (Basel).* 2021;13(22):5735.
445. Hamood R, Hamood H, Merhasin I, Keinan-Boker L. Diabetes After Hormone Therapy in Breast Cancer Survivors: A Case-Cohort Study. *J Clin Oncol.* 2018;36(20):2061-2069.
446. Essa NM, Salem HF, Elgendy MO, Gabr A, Omran MM, Hassan NA, Tashkandi HM, Harakeh S, Boshra MS. Efficacy of Metformin as Adjuvant Therapy in Metastatic Breast Cancer Treatment. *J Clin Med.* 2022;11(19):5505.
447. Yeh HC, Platz EA, Wang NY, Visvanathan K, Helzlsouer KJ, Brancati FL. A prospective study of the associations between treated diabetes and cancer outcomes. *Diabetes Care.* 2012;35(1):113-118.

448. Liao S, Li J, Wang L, Zhang Y, Wang C, Hu M, Ma B, Wang G, Sun S. Type 2 diabetes mellitus and characteristics of breast cancer in China. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2010;11(4):933-937
449. Boyd NF, Martin LJ, Noffel M, Lockwood GA, Trichler DL. A meta-analysis of studies of dietary fat and breast cancer risk. *Br J Cancer.* 1993;68(3):627-636.
450. Chen L, Li M, Li H. Milk and yogurt intake and breast cancer risk: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(12):e14900.
451. Wajszczyk B, Charzewska J, Godlewski D, Zemła B, Nowakowska E, Kozaczka M, Chilimoniuk M, Pathak DR. Consumption of Dairy Products and the Risk of Developing Breast Cancer in Polish Women. *Nutrients.* 2021;13(12):4420.
452. Gil H, Chen QY, Khil J, Park J, Na G, Lee D, Keum N. Milk Intake in Early Life and Later Cancer Risk: A Meta-Analysis. *Nutrients.* 2022;14(6):1233.
453. Dianatinasab M, Rezaian M, HaghghatNezad E, Bagheri-Hosseini Z, Amanat S, Rezaeian S, Masoudi A, Ghiasvand R. Dietary Patterns and Risk of Invasive Ductal and Lobular Breast Carcinomas: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Breast Cancer.* 2020;20(4):e516-e528.
454. Xiao Y, Xia J, Li L, Ke Y, Cheng J, Xie Y, Chu W, Cheung P, Kim JH, Colditz GA, Tamimi RM, Su X. Associations between dietary patterns and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Breast Cancer Res.* 2019;21(1):16
455. Zhang CX, Ho SC, Chen YM, Fu JH, Cheng SZ, Lin FY. Greater vegetable and fruit intake is associated with a lower risk of breast cancer among Chinese women. *Int J Cancer.* 2009;125(1):181-188.
456. Zhang CX, Ho SC, Fu JH, Cheng SZ, Chen YM, Lin FY. Dietary patterns and breast cancer risk among Chinese women. *Cancer Causes Control.* 2011;22(1):115-124.
457. Aune D, Chan DS, Vieira AR, Rosenblatt DA, Vieira R, Greenwood DC, Norat T. Fruits, vegetables and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;134(2):479-493.
458. Peng C, Luo WP, Zhang CX. Fruit and vegetable intake and breast cancer prognosis: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Br J Nutr.* 2017;117(5):737-749.

459. Rosso C, Fera N, Murugan NJ, Voutsadakis IA. Vitamin D Levels in Newly Diagnosed Breast Cancer Patients according to Tumor Sub-Types. *J Diet Suppl.* 2022;1-13.
460. Zhang Z, Curran G, Shannon J, Velie EM, Irvin VL, Manson JE, Simon MS, Altinok Dindar D, Pyle C, Schedin P, Tabung FK. Body Mass Index Is Inversely Associated with Risk of Postmenopausal Interval Breast Cancer: Results from the Women's Health Initiative. *Cancers (Basel).* 2022;14(13):3228.
461. Lee KR, Seo MH, Do Han K, Jung J, Hwang IC; Taskforce Team of the Obesity Fact Sheet of the Korean Society for the Study of Obesity. Waist circumference and risk of 23 site-specific cancers: a population-based cohort study of Korean adults. *Br J Cancer.* 2018;119(8):1018-1027.
462. Lei YY, Ho SC, Kwok C, Cheng A, Cheung KL, Lee R, Mo F, Yeo W. Weight and waist-to-hip ratio change pattern during the first five years of survival: data from a longitudinal observational Chinese breast cancer cohort. *BMC Cancer.* 2021;21(1):839.
463. Houghton SC, Eliassen H, Tamimi RM, Willett WC, Rosner BA, Hankinson SE. Central Adiposity and Subsequent Risk of Breast Cancer by Menopause Status. *J Natl Cancer Inst.* 2021;113(7):900-908.
464. Key TJ. Endogenous oestrogens and breast cancer risk in premenopausal and postmenopausal women. *Steroids.* 2011;76(8):812-815.
465. Lubián López DM, Butrón Hinojo CA, Castillo Lara M, Sánchez-Prieto M, Sánchez-Borrego R, Mendoza Ladrón de Guevara N, González Mesa E. Relationship of breast volume, obesity and central obesity with different prognostic factors of breast cancer. *Sci Rep.* 2021;11(1):1872.
466. Engin A. Obesity-associated Breast Cancer: Analysis of risk factors. *Adv Exp Med Biol.* 2017;960:571-606.
467. Vijayvergia N, Denlinger CS. Lifestyle Factors in Cancer Survivorship: Where We Are and Where We Are Headed. *J Pers Med.* 2015;5(3):243-263.
468. Nichols HB, Trentham-Dietz A, Egan KM, Titus-Ernstoff L, Holmes MD, Bersch AJ, Holick CN, Hampton JM, Stampfer MJ, Willett WC, Newcomb PA. Body mass index before and after breast cancer diagnosis: associations with all-cause, breast cancer, and cardiovascular disease mortality. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(5):1403-1409.

469. Assi HA, Khoury KE, Dbouk H, Khalil LE, Mouhieddine TH, El Saghir NS. Epidemiology and prognosis of breast cancer in young women. *J Thorac Dis.* 2013;5 Suppl 1(Suppl 1):S2-8.
470. Erić I, Petek Erić A, Kristek J, Koprivčić I, Babić M. Breast cancer in young women: pathologic and immunohistochemical features. *Acta Clin Croat.* 2018;57(3):497-502.
471. Narod SA, Iqbal J, Giannakeas V, Sopik V, Sun P. Breast Cancer Mortality After a Diagnosis of Ductal Carcinoma In Situ. *JAMA Oncol.* 2015;1(7):888-896.
472. Cronin PA, Olcese C, Patil S, Morrow M, Van Zee KJ. Impact of Age on Risk of Recurrence of Ductal Carcinoma In Situ: Outcomes of 2996 Women Treated with Breast-Conserving Surgery Over 30 Years. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(9):2816-2824
473. Yang C, Lei C, Zhang Y, Zhang J, Ji F, Pan W, Zhang L, Gao H, Yang M, Li J, Wang K. Comparison of Overall Survival Between Invasive Lobular Breast Carcinoma and Invasive Ductal Breast Carcinoma: A Propensity Score Matching Study Based on SEER Database. *Front Oncol.* 2020;10:590643.
474. O'Brien KM, Sun J, Sandler DP, DeRoo LA, Weinberg CR. Risk factors for young-onset invasive and in situ breast cancer. *Cancer Causes Control.* 2015;26(12):1771-1778
475. Mullooly M, Khodr ZG, Dallal CM, Nyante SJ, Sherman ME, Falk R, Liao LM, Love J, Brinton LA, Gierach GL. Epidemiologic Risk Factors for In Situ and Invasive Breast Cancers Among Postmenopausal Women in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. *Am J Epidemiol.* 2017;186(12):1329-1340.
476. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol.* 2012;13(11):1141-151.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ

Για τις παρακάτω προτάσεις, παρακαλούμε δώστε απαντήσεις, που ανταποκρίνονται περισσότερο σε εσάς. Το ερωτηματολόγιο είναι αυστηρά προσωπικό και ανώνυμο. Όλα τα στοιχεία θα είναι απόρρητα και θα τηρηθούν όλοι οι κανόνες ηθικής και δεοντολογίας που προβλέπονται. Παρακαλούμε να απαντήσετε σε όλες τις ερωτήσεις ανοικτά και με ειλικρίνεια.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΟΥΜΕ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΜΜΕΤΟΧΉ ΣΑΣ

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ

Για τις παρακάτω προτάσεις, παρακαλώ δώστε μια απάντηση, που ταιριάζει σε εσάς και ανταποκρίνεται περισσότερο στην άποψή σας. Το ερωτηματολόγιο είναι αυστηρά προσωπικό.

	Όνοματεπώνυμο: Αριθ. Μητρώου	
1	Ηλικία:	
2	Ύψος:, Βάρος:, Περιφέρεια μέσης:, Περιφέρεια ισχίων: Πόσα κιλά πήρατε μετά την εμμηνόπαυση;	
3	Οικογενειακή κατάσταση: Έγγαμη = 1. Άγαμη = 2. Διαζευγμένη - Διάσταση =3. Χήρα = 4 Συμβίωση = 5.	
4	Μορφωτικό επίπεδο: Αναλφάβητη =1. Αποφ. Δημοτικού =2. Γυμνασίου =3, Λυκείου = 4, Μεταλυκειακής Σχολής = 5. ΤΕΙ -ΠΕ =6, Μεταπτυχιακών σπουδών= 7	
5	Επάγγελμα:	
6	Τόπος διαμονής: Ευρύτερη περιοχή Αττικής = 1, Πρωτεύουσα νομού = 2, Μικρή πόλη = 3, Χωριό = 4	
7	Ηλικία εμμηναρχής:	
8	Ηλικία εμμηνόπαυσης:	
9	Ηλικία πρώτου τοκετού:	
10	Αριθμός παιδιών: Κανένα= (0), ένα= (1), δύο =(2), περισσότερα από δύο = (3)	
11	Θηλάσατε τα παιδιά σας; Ναι = 1, Όχι =2	
12	Εάν ναι, για πόσο χρονικό διάστημα: 1 ^ο παιδί.....2 ^ο παιδί...3 ^ο παιδί.....	
13	Καλοήθεις παθήσεις μαστού: Ναι =1, Όχι = 2, εάν ναι, τι;..... Σε ποια ηλικία;	
14	Από του στόματος αντισυλληπτικά: Ναι =1, Όχι = 2,	
15	Ορμονική υποκατάσταση: Ποτέ = 1, χρόνια ορμονικής υποκατάστασης.....	
16	Χρήση αντιβιοτικών:	
17	Διάγνωση	
18	Χρόνος από την εκδήλωση του συγκεκριμένου προβλήματος υγείας που νοσηλεύεστε : Ημέρες:.....Μήνες..... Χρόνια.....	
19	Έπασχε ή πάσχει κάποιος από την οικογένειά σας από το ίδιο πρόβλημα υγείας: Ναι =1, Όχι = 2, εάν ναι, ποιος;..... Σε ποια ηλικία;	
20	Πάσχετε από κάποιο άλλο νόσημα; Ναι = 1, Όχι =2	
21	Αν ναι από τι; Αναφέρατε	
22	Είδος φαρμακευτικής αγωγής για άλλο νόσημα εκτός αυτού που νοσηλεύεστε	
23	Πάσχετε από κάποιο νόσημα που απαιτεί ειδική συμμόρφωση στη διατροφή; ΝΑΙ = 1, ΟΧΙ = 2, εάν ναι, από τι αναφέρατε.....	
24	Έχετε αλλεργία σε κάποιο τρόφιμο; ΝΑΙ = 1, ΟΧΙ = 2, εάν ναι, σε ποια τρόφιμα, αναφέρατε	
25	Ολική χοληστερόλη:, τριγλυκερίδια:, HDL: LDL:	
26	Καπνίζετε; ΝΑΙ = 1, ΟΧΙ = 2, εάν ναι, πόσα τσιγάρα ημερησίως λιγότερα από 5 =3, 5-10 = 4, 11-15 = 5, 16-20 = 6, περισσότερα από 20 = 7.	
27	Πίνετε αλκοόλ; ΝΑΙ = 1, ΟΧΙ = 2, εάν ναι, καθημερινά = 3, 2-3 ποτά την εβδομάδα = 4, ελάχιστες φορές το μήνα = 5, περιστασιακά = 6, άλλο.....7	
28	Τι είδος ποτό συνήθως πίνετε; Κρασί = 1, μπίρα = 2, κονιάκ = 3, βότκα = 4, ούζο = 5, ούισκι = 6, τζιν = 7, άλλο, αναφέρατε	
29	Γυμνάζεστε; Καθόλου = 1, 1ώρα/εβδομ = 2, 2-3ώρες/εβδ. = 3, 1ώρα/καθημερινά	

	= 4, περισσότερο από 1 ώρα την ημέρα = 5						
	Πόσες ώρες, συνήθως, περπατάτε την ημέρα;						
30	Πόσο συχνά την εβδομάδα τρως πρωινό; Ποτέ/σχεδόν ποτέ=1, 1-2 φορές/εβδομάδα = 2, 3-4 φορές την εβδομάδα = 3, 5-6 φορές/εβδομάδα = 4, κάθε μέρα = 5						
31	Αν τρως πρωινό, τι επιλέγεις συνήθως; Γάλα = 1, γιαούρτι = 2, δημητριακά = 3, χυμό φρούτων = 4, Μέλι/μαρμελάδα = 5, ψωμί/ φρυγανιές =4, βούτυρο/μαργαρίνη = 5, κέικ/τσουρέκι/κουλούρι = 6						
32	Πόσα γεύματα κάνεις συνήθως την ημέρα, συμπεριλαμβανομένων και των μικρογευμάτων (σνακ); 1-2 =1, 3 =2, περισσότερα από 3 = 3						
33	Πόσες φορές την εβδομάδα (καθημερινές και σαββατοκύριακα)τρως εκτός σπιτιού (π.χ. εστιατόριο, φάστ φουντ); Ποτέ/σπάνια = 1, 1-2 φορές/ εβδομάδα = 2, 3-4 φορές/εβδομάδα = 3, 5 ή περισσότερες φορές/ εβδομάδα = 4						
34	Πόσες φορές την εβδομάδα (καθημερινές και σαββατοκύριακα) παραγγέλνετε φαγητό απ' έξω; Ποτέ/σπάνια = 1, 1-2 φορές/ εβδομάδα = 2, 3-4 φορές/εβδομάδα = 3, 5 ή περισσότερες φορές/ εβδομάδα = 4						
35	Σημειώστε τους 2 πιο συχνούς τρόπους με τους οποίους είναι μαγειρευμένο το φαγητό που τρως: Ψητό στο φούρνο = 1, μαγειρευμένο στην κατσαρόλα = 2, τηγανητό = 3, βραστό = 4						
ΓΑΛΑΚΤΟΚΟΜΙΚΑ							
36	Τι είδους γάλα πίνεις; Πλήρες = 1, 1-2% λιπαρά=2 0% λιπαρά = 3, δεν πίνω καθόλου γάλα = 4	Κανένα/1 το μήνα	1/εβδομάδα	2-6/εβδομάδα	1/ημέρα	2-3/ημέρα	Πάνω από 3/ημέρα
37	Πόσα ποτήρια άσπρο γάλα πίνετε; (σκέτο ή με δημητριακά)						
38	Πόσα ποτήρια σοκολατούχο γάλα πίνετε;						
39	Πόσα γιαούρτια τρώτε;						
40	Πόσες φορές τρώτε άπαχο τυρί (1 μερίδα = 30γραμ.)						
41	Πόσες φορές τρώτε κίτρινο τυρί;(κασέρι, γραβιέρα, κεφαλοτύρι, ένταμ.1μερίδα= 30γρ.)						
42	Πόσες φορές τρώτε φέτα; (1 μερίδα =30γρ.)						
ΛΙΠΗ- ΣΑΛΤΣΕΣ							
43	Τι είδους λαδιού χρησιμοποιείτε στη σαλάτα; Ελαιόλαδο = 1, σπορέλαιο = 2, τρώω σαλάτα χωρίς λάδι = 3, δεν γνωρίζω =4						
44	Τι είδους λίπους κυρίως χρησιμοποιείτε στο μαγείρεμα; Βούτυρο=1, Μαργαρίνη=2, Ελαιόλαδο=3, Σπορέλαιο=4, Δεν γνωρίζω=5						
45	Τι είδους λίπους κυρίως χρησιμοποιείτε στο τηγάνισμα; Βούτυρο=1, Μαργαρίνη=2, Ελαιόλαδο=3, Σπορέλαιο=4, Δεν γνωρίζω=5						
46	Όταν τρως κρέας, τι κάνεις με το ορατό λίπος (πέτσα); Το τρώω όλο=1, Τρώω ένα μέρος=2, Αφαιρώ το περισσότερο=3, Το αφαιρώ όλο=4						

	ΚΥΡΙΑ ΓΕΥΜΑΤΑ	Καθόλου/1 φορά το μήνα	1-3 φορές/μήνα	1 φορά/εβδομάδα	2-6 φορές/εβδομάδα	1 φορά/ημέρα	2 και περισσότερες φορές/ημέρα
47	Πόσο συχνά τρως χάμπουργκερ;						
48	Πόσο συχνά τρως πίτσα; (2 κομμάτια)						
49	Πόσο συχνά τρως Χοτ ντογκ; (1 ολόκληρο)						
50	Πόσο συχνά τρως Τοστ ή Σάντουιτς; (1 ολόκληρο)						
51	Πόσο συχνά τρως τυρόπιτα; (1 κομμάτι σπιτική ή έτοιμη)						
52	Πόσο συχνά τρως σπανακόπιτα, χορτόπιτα; (1 κομμάτι σπιτική ή έτοιμη)						
		Καθόλου/1 φορά τον μήνα	1-3 φορές/μήνα	1 φορά/εβδομάδα	2-6 φορές/εβδομάδα	1 φορά/ημέρα	2 και περισσότερα /ημέρα
53	Πόσο συχνά τρως καλαμάκι χοιρινό, χωρίς πίτα; (1 ολόκληρο)						
54	Πόσο συχνά τρως καλαμάκι χοιρινό, με πίτα; (1 ολόκληρο)						
55	Πόσο συχνά τρως αυγά βραστά;						
56	Πόσο συχνά τρως αυγά ομελέτα; (1 ομελέτα με 2 αυγά)						
57	Πόσο συχνά τρως συκώτι; (μοσχαρίσιο, κοτόπουλο, αρνίσιο) Καθόλου/1 φορά το μήνα=1, 1-3 φορές/μήνα=2, 1 φορά/εβδομάδα=3	Καθόλου/1 φορά το μήνα	1-3 φορές/μήνα	1 φορά/εβδομάδα	2-6 φορές/εβδομάδα	1 φορά/ημέρα	
58	Πόσο συχνά τρως κοτόπουλο ή γαλοπούλα; (1 μερίδα=150γρ)						
59	Πόσο συχνά τρως ψάρι; (1 μερίδα=150γρ)						
60	Πόσο συχνά τρως θαλασσινά; (γαρίδες, χταπόδι, καλαμαράκια)						
61	Πόσο συχνά τρως χοιρινό; (1 μπριζόλα ή 1 κομμ=150γρ)						
62	Πόσο συχνά τρως μπιφτέκια; (2 μέτρια μπιφτέκια=120γρ)						

63	Πόσο συχνά τρως μοσχάρι; (1 μπριζόλα ή 1 κομμάτι=150γρ)							
		Καθόλου/1 φορά το μήνα	1-3 φορές/μήνα	1 φορά/εβδομάδα	Πάνω από 2 φορές/εβδομάδα			
64	Πόσο συχνά τρως μακαρόνια με κιμά και τυρί τριμμένο; (1 μερίδα)							
65	Πόσο συχνά τρως μακαρόνια με σάλτσα και τυρί τριμμένο; (1 μερίδα)							
66	Πόσο συχνά τρως παστίτσιο; (1 κομμάτι=200γρ)							
	<u>ΨΩΜΙ-ΔΗΜΗΤΡΙΑΚΑ</u>	Καθόλου/1 φορά το μήνα	1-3 φορές/μήνα	1 φορά/εβδομάδα	2-6 φορές/εβδομάδα	1 φορά/ημέρα	2 και περισσότερες φορές/ημέρα	
67	Πόσο συχνά τρως πουρέ πατάτας; (1 φλιτζάνι)							
68	Πόσο συχνά τρως δημητριακά πρωινού; (όλα τα είδη-1 φλιτζάνι)							
69	Πόσο συχνά τρως ρύζι; (1 φλιτζάνι)							
70	Πόσο συχνά τρως πατάτες βραστές ή ψητές; (1 μεγάλη)							
71	Πόσο συχνά τρως πατάτες τηγανητές ή φούρνου; (1 μερίδα=1 μεγάλη)							
		Καθόλου/1 φορά το μήνα	1-3 φορές/μήνα	1 φορά/εβδομάδα	2 και περισσότερες φορές/ημέρα			
72	Πόσο συχνά τρως όσπρια; (φασόλια, φακές, ρεβύθια-2φλιτζάνια)							
73	Πόσο συχνά τρως φασολάκια, αρακά, μπάμιες (1 μερίδα), αγκινάρες (2 μέτριες);							
74	Πόσο συχνά τρως γεμιστά; (2 μέτρια κομμάτια)							
75	Πόσο συχνά τρως μουσακά, παπουτσάκια, μελιτζάνες; (1 μερίδα=150γρ)							

76	Πόσο συχνά τρως σπανακόρυζο, λαχανόρυζο, πρασόρυζο; (2 φλιτζάνια)							
		Καθόλου/1 φορά το μήνα	1 φέτα/εβδομάδα	2-6 φέτες/εβδομάδα	1 φέτα/ημέρα	2-3 φέτες/ημέρα	4 και περισσότερες φέτες/ημέρα	
77	Πόσο συχνά τρως λευκό ψωμί; (1 φέτα)							
78	Πόσο συχνά τρως μαύρο ψωμί; (1 φέτα)							
	ΛΑΧΑΝΙΚΑ Στα εποχιακά λαχανικά βάλτε * και σημείωσε την κατανάλωσή τους μόνο την εποχή που είναι διαθέσιμα. (1 μερίδα: ½-1 φλιτζάνι)	Ποτέ ή 1 φορά/μήνα	2-3 φορές/μήνα	1 φορά/εβδομάδα	2-5 φορές/εβδομάδα	1 φορά/ημέρα	>2 φορές/ημέρα	
80	Ντομάτα							
81	Αγγούρι							
82	Λάχανο							
83	Μαρούλι/σπανάκι							
84	Χόρτα							
85	Κουνουπίδι/μπρόκολο							
86	Καρότο							
87	Κολοκυθάκια							
88	Πιπεριά							
89	Κρεμμύδι							
	ΦΡΟΥΤΑ Στα εποχιακά φρούτα βάλτε * και σημείωσε την κατανάλωσή τους μόνο την εποχή που είναι διαθέσιμα.	Ποτέ ή 1 φορά/μήνα	2-3 φορές/μήνα	1 φορά/εβδομάδα	2-5 φορές/εβδομάδα	1 φορά/ημέρα	>2 φορές/ημέρα	
90	Μήλο ή αχλάδι (1 μέτριο)							
91	Πορτοκάλι ή 2 μικρά μανταρίνια							
92	Βερίκοκα (2) ή 1 ροδάκινο							
93	Σταφύλι (10 ρώγες)							
94	Πεπόνι (1 φέτα)							
95	Καρπούζι (1 φέτα)							
96	Σύκα (2 μικρά)							
97	Φράουλες (5 κομμ.)							
98	Κεράσια (10 κομμ.)							
99	Μπανάνα (1 μέτρια)							

100	Πόσο συχνά καταναλώνεις χυμούς; (φυσικούς ή τυποποιημένους-1 ποτήρι) Καθόλου/1 ποτήρι το μήνα=1, 1 ποτήρι την εβδομάδα=2, 2-6 ποτήρια την εβδομάδα=3, 1 ποτήρι την ημέρα=4, 2-3 ποτήρια την ημέρα=5, 4 και περισσότερα ποτήρια την ημέρα=6							
	ΣΝΑΚ-ΕΠΙΔΟΡΠΙΑ	Ποτέ/1 φορά το μήνα	1-3 το μήνα	1 κάθε εβδομάδα	2-6 κάθε εβδομάδα	1 κάθε μέρα	Περισσότερο από 1 την ημέρα	
101	Πόσο συχνά καταναλώνεις πατατάκια/ τσιπς/ γαριδάκια/ ντορίτος; (1 σακουλάκι)							
102	Πόσο συχνά καταναλώνεις μπισκότα; (1 μπισκότο= 1 μερίδα)							
103	Πόσο συχνά καταναλώνεις κρουασάν, κέικ; (1 τεμάχιο)							
104	Πόσο συχνά καταναλώνεις ποπ -κορν; (1 σακουλάκι ή 1 κύπελλο)							
105	Πόσο συχνά καταναλώνεις σοκολάτα, γκοφρέτα; (1 μεσαία)							
106	Πόσο συχνά καταναλώνεις παγωτό, μιλκ σέικ;(1 μπάλα)							
107	*Αν καταναλώνεις μόνο καλοκαίρι, σημείωσε ένα αστεράκι στην ερώτηση.							
108	Πόσο συχνά καταναλώνεις αναψυκτικά; (1 κουτάκι)							
109	Πόσο συχνά καταναλώνεις αναψυκτικά λάιτ; (1 κουτάκι)							
110	Πόσο συχνά καταναλώνεις αθλητικά ποτά (Gatorade, Isostar, Powerade, Lucozade)							
111	Πόσο συχνά καταναλώνεις καφέ;(1 ποτήρι)							
112	Πόσο συχνά καταναλώνεις αφεψήματα, τσάι, χαμομήλι, φασκόμηλο, κλπ; (1 φλιτζ.)							
113	Άλλο φαγητό, σνακ, ή ποτό που συνηθίζεις να καταναλώνεις. Φαγητό..... Συχνότητα.....							