

Συσχέτιση της Διατροφής με την Πρόγνωση του Καρκίνου του Μαστού

Άννα Γιαννούτσου,¹ Αντωνία Καλογιάννη,²
Θεόδωρος Καπάδοχος,³ Νικολέττα Μάργαρη²

Relationship Between Diet and Breast Cancer Prognosis

Abstract at the end of the article

¹Νοσηλεύτρια ΠΕ, MSc,
²Επίκουρη Καθηγήτρια,
Τμήμα Νοσηλευτικής,
Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής,
³Επίκουρος Καθηγητής,
Τμήμα Νοσηλευτικής,
Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής

Υποβλήθηκε: 8/03/2021
Επανυποβλήθηκε: 19/05/2021
Εγκρίθηκε: 10/09/2021

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:

Άννα Γιαννούτσου, Πέτρου Ράλλη & Αγίας
Άννης πολ. 45, 182 33 Αγ. Ι. Ρέντης
Τηλ: (+30) 6986 612 743
e-mail: annagiannoutsou7@gmail.com

Εισαγωγή: Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί τον συχνότερο καρκίνο μεταξύ των γυναικών και την κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο, στις γυναίκες, παγκοσμίως. Καθίσταται αναγκαία η διερεύνηση των παραγόντων που δρουν προστατευτικά στην πρόγνωση του καρκίνου του μαστού. **Σκοπός:** Η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ της διατροφής και της πρόγνωσης των ασθενών με καρκίνο του μαστού και στην ανάδειξη των τροφίμων που επηρεάζουν θετικά την πρόγνωση του καρκίνου του μαστού. **Υλικό και Μέθοδος:** Πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας στις βάσεις δεδομένων Pubmed και Scopus για τα έτη 2010–2020. **Λέξεις κλειδιά** που χρησιμοποιήθηκαν ήταν οι ακόλουθες: «breast cancer», «prognosis», «dietary patterns», «food», «feed», «nutrition», «diet». **Κριτήρια ένταξης** των μελετών αποτέλεσαν η αγγλική γλώσσα και οι πρωτογενείς μελέτες με δείγμα γυναίκες που είχαν διαγνωσθεί με καρκίνο του μαστού. **Αποτελέσματα:** Ανακτήθηκαν αρχικά 927 μελέτες από τις οποίες οι 12 συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση. Από αυτές οι δύο αναφέρονταν σε διατροφικές ομάδες. Οι υπόλοιπες αφορούσαν σε μεμονωμένες διατροφικές ομάδες: γαλακτοκομικά, ψάρια και οστρακοειδή, τρόφιμα ολικής άλεσης, φυτικές ίνες, φυτο-οιστρογόνα, σόγια, αλκοόλ και τσάι. Από την ανάλυση των μελετών φαίνεται ότι η κατανάλωση ψαριού δρα ευεργετικά, καθώς μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης επιπλέον συμβάντων του καρκίνου του μαστού και της θνησιμότητας. Επίσης, φαίνεται ότι η αυξημένη κατανάλωση βρώμης/μούσλι πριν τη διάγνωση του καρκίνου του μαστού είναι πιθανό να μειώνει τη θνησιμότητα, αλλά η αυξημένη κατανάλωση ψωμιού σικάλεως μετά τη διάγνωση αυξάνει τη θνητότητα από καρκίνο του μαστού. Επιπλέον, οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που καταναλώνουν αλκοόλ φαίνεται να έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο υποτροπής της νόσου, ενώ συχνή κατανάλωση πράσινου τσαγιού μετά τη διάγνωση βοηθάει στην καλύτερη επιβίωση. **Συμπεράσματα:** Η διατροφή επηρεάζει την πρόγνωση του καρκίνου του μαστού και την επιβίωση. Οι γυναίκες που ακολουθούν ποιοτικό πρότυπο διατροφής δύνανται να βελτιώσουν την πορεία του καρκίνου.

Λέξεις-ευρετηρίου: Καρκίνος του μαστού, πρόγνωση, διατροφικές συνήθειες, μεσογειακή διατροφή.

Εισαγωγή

Ο καρκίνος αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας σε παγκόσμιο επίπεδο.¹ Ο συχνότερα διαγνωσμένος καρκίνος στις γυναίκες είναι ο καρκίνος του μαστού, ο οποίος αποτελεί το 30% των νέων περιπτώσεων καρκίνου στις γυναίκες στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, ενώ το 85% περίπου των περιπτώσεων εμφανίζεται σε γυναίκες που δεν έχουν οικογενειακό ιστορικό.² Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο μεταξύ των γυναικών.³

Το 90% των γυναικών με καρκίνο του μαστού επιβιώνουν πέντε ή περισσότερα χρόνια,⁴ ενώ σύμφωνα με ιρανή διαχρονική μελέτη που συμμετείχαν 3.048 γυναίκες, η πενταετής επιβίωση ήταν 76%. Καθίσταται έτσι σημαντική η διερεύνηση των παραγόντων του τρόπου ζωής που δρουν προστατευτικά στην πρόγνωση της νόσου.⁵

Έχει παρατηρηθεί ότι γυναίκες διαγνωσμένες με καρκίνο του μαστού που ακολουθούσαν υγιεινή διατροφή, η οποία συμπεριλάμβανε αυξημένη πρόσληψη φρούτων, λαχανικών, τροφίμων ολικής αλέσεως και πουλερικών, είχαν στατιστικά σημαντική μείωση του συνολικού κινδύνου θανάτου και του θανάτου από άλλες αιτίες, που δεν συνδέονται με τον καρκίνο.⁶ Η υιοθέτηση του προτύπου της μεσογειακής διατροφής ότι είναι ευεργετική στην προστασία ενάντια στον κίνδυνο του καρκίνου του μαστού και συμβάλλει στη μείωση των υποτροπών.⁷

Αντίθετα, στις γυναίκες που η διατροφή τους συμπεριλάμβανε υψηλή πρόσληψη κόκκινου και επεξεργασμένου κρέατος καθώς και σιτηρών, παρατηρήθηκε αύξηση του κινδύνου του συνολικού θανάτου και του θανάτου από αιτίες μη σχετιζόμενες με καρκίνο. Επίσης, η παχυσαρκία συσχετίζεται με μεγαλύτερη υποτροπή του καρκίνου του μαστού.⁶

Η Αμερικανική Εταιρεία για τον Καρκίνο, στις οδηγίες της για τους επιζώντες της νόσου, συμπεριλαμβάνει τη διατήρηση υγιούς βάρους, την υιοθέτηση ενεργού τρόπου ζωής και υγιεινή διατροφή, περιορίζοντας την κατανάλωση αλκοόλ. Μια υγιεινή διατροφή πλούσια σε φρούτα, λαχανικά, δημητριακά ολικής άλεσης, πουλερικά, καθώς και ψάρια, φαίνεται να συσχετίζεται με ελαττωμένη θνησιμότητα, ύστερα από τη διάγνωση και τη θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού.⁶

Σκοπός

Σκοπός της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης ήταν η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ της διατροφής

και της πρόγνωσης των ασθενών με καρκίνο του μαστού. Επιμέρους στόχοι ήταν η διερεύνηση της επίδρασης συγκεκριμένων τροφίμων στην εξέλιξη του καρκίνου του μαστού και η ανάδειξη των τροφίμων που επηρεάζουν θετικά την πρόγνωση.

Υλικό και Μέθοδος

Πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση της σχετικής διεθνούς βιβλιογραφίας στις βιβλιογραφικές βάσεις δεδομένων Pubmed και Scopus από το 2010 έως τον Νοέμβριο του 2020.

Η αναζήτηση των δεδομένων βασίστηκε στη χρήση του συνδυασμού των ακόλουθων λέξεων-κλειδιών: (nutrition OR diet OR food OR feed) AND (breast cancer) AND (prognosis).

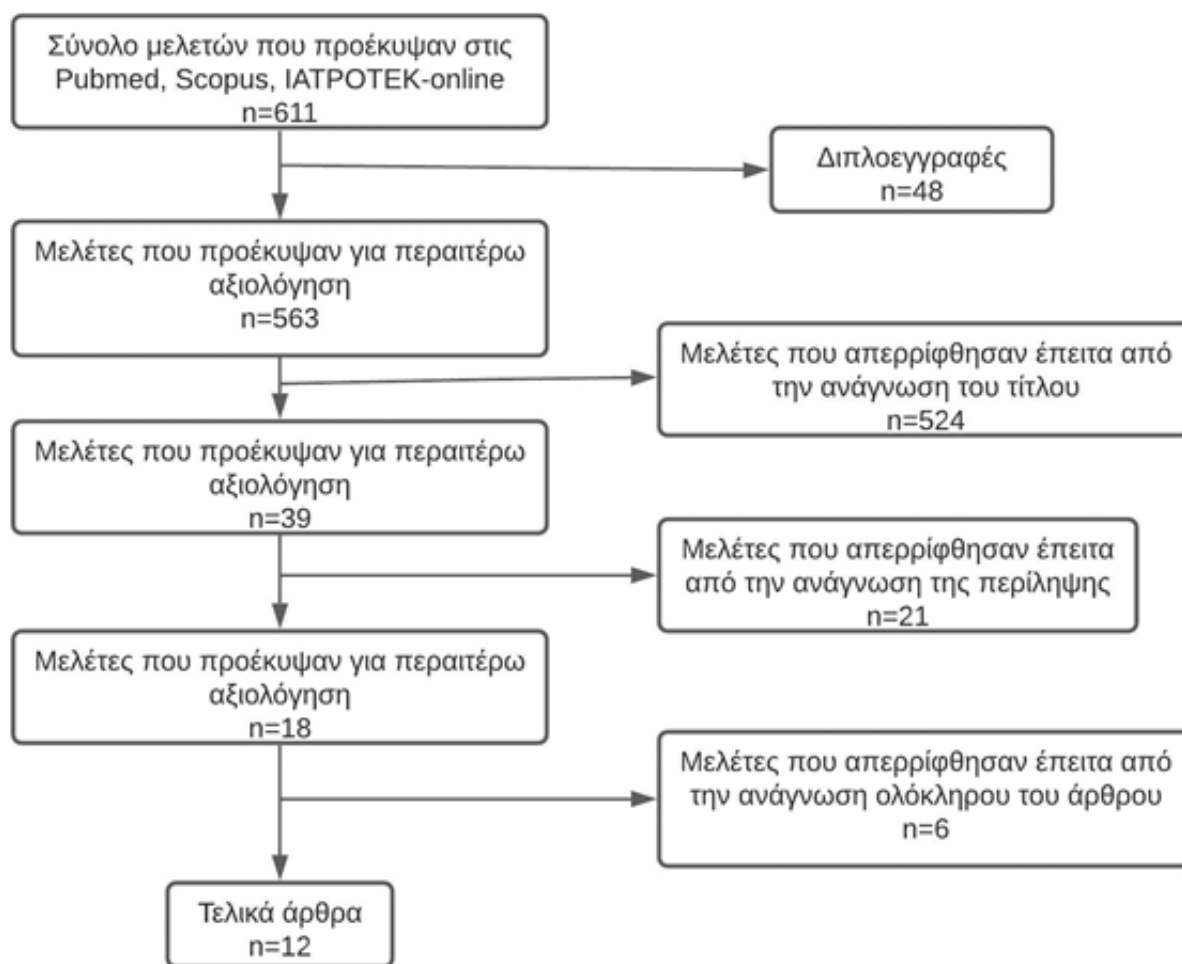
Τα κριτήρια επιλογής των μελετών ήταν τα κάτωθι:

- Μελέτες σε ανθρώπους.
- Το είδος των μελετών να είναι τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, κλινικές δοκιμές, πολυκεντρικές μελέτες και μελέτες παρατήρησης.
- Πληθυσμός των μελετών να είναι γυναίκες με καρκίνο του μαστού ηλικίας άνω των 18 ετών.
- Αντικείμενο των μελετών ήταν η διερεύνηση της διατροφής στην πρόγνωση της νόσου.

Από την αναζήτηση τις βιβλιογραφίας προέκυψε ένα σύνολο μελετών οι οποίες αρχικά ελέγχθηκαν ως προς τον τίτλο τους και αφαιρέθηκαν οι διπλοεγγραφές. Στη συνέχεια αφαιρέθηκαν όσες δεν είχαν συμβατό τίτλο με τον σκοπό της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης και πραγματοποιήθηκε ανάγνωση των περιλήψεων σε αυτές που ήταν συναφείς. Μετά την ανάγνωση των περιλήψεων των μελετών αναζητήθηκε το πλήρες κείμενο όσων ήταν εντός θέματος, ενώ οι υπόλοιπες που δεν τηρούσαν τις απαραίτητες προϋποθέσεις απορρίφθηκαν.

Αποτελέσματα

Από τη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας εντοπίστηκαν 611 μελέτες, από τις οποίες οι 48 αφαιρέθηκαν ως διπλοεγγραφές. Στη συνέχεια, οι 524 μελέτες απορρίφθηκαν επειδή ο τίτλος τους ήταν εμφανώς μη σχετικός με το θέμα που πραγματεύεται η παρούσα συστηματική ανασκόπηση, ενώ 21 απορρίφθηκαν κατόπιν ανάγνωσης των περιλήψεών τους. Ύστερα από την εφαρμογή των κριτηρίων ένταξης και αποκλεισμού, προέκυψαν 12 μελέτες, οι οποίες συμπεριλήφθηκαν στην εν λόγω συστηματική ανασκόπηση. Στο διάγραμμα ροής (εικόνα 1) αναλύονται τα βήματα της συγκεκριμένης συστηματικής ανασκόπησης.



Εικόνα 1. Διάγραμμα ροής επιλογής άρθρων συστηματικής ανασκόπησης.

Στον πίνακα 1 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα των 12 μελετών που συμπεριελήφθησαν στην εν λόγω διπλωματική εργασία και διερευνούν τη σχέση ανάμεσα στη διατροφή και στην πρόγνωση του καρκίνου του μαστού.

Οι Di Maso et al,⁸ διερευνήσαν τη σχέση μεταξύ της μεσογειακής διατροφής και της πρόγνωσης του καρκίνου του μαστού σε 1.453 γυναίκες που διαγνώστηκαν με καρκίνο του μαστού. Η αξιολόγηση των διατροφικών συνηθειών έγινε με τη χρήση ερωτηματολογίου συχνότητας τροφίμων (Food Frequency Questioner) και η διερεύνηση της συμμόρφωσης με το πρότυπο μεσογειακής διατροφής έγινε με το ερωτηματολόγιο Mediterranean Diet Score. Η προσήλωση στη μεσογειακή διατροφή συσχετίστηκε με καλύτερη πρόγνωση: συνολική επιβίωση 15 ετών 63,1% για υψηλή και 53,6% για χαμηλή τήρηση, αντίστοιχα ($p=0,013$). Δεν εμφανίστηκαν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ της μεσογειακής διατροφής και της θνησιμότητας σε γυ-

ναίκες που διαγνώστηκαν σε ηλικία <55 ετών. Αντίθετα, σε γυναίκες ηλικίας ≥ 55 ετών, η υψηλή προσήλωση στη μεσογειακή διατροφή συσχετίστηκε σημαντικά αντίστροφα με τη συνολική θνησιμότητα καθώς και με τη θνησιμότητα από καρκίνο του μαστού. Συγκεκριμένα, βρέθηκε HR (σχετικός στιγμιαίος κίνδυνος-Hazard Ratio)=0,55, 95% CI (διάστημα εμπιστοσύνης): 0,39–0,76 και HR=0,65, 95% CI: 0,43–0,98) αντίστοιχα.⁸

Στη μελέτη των George et al,⁹ διερευνήθηκε η σχέση της ποιοτικότερης διατροφής και της σωματικής δραστηριότητας με την πρόγνωση του καρκίνου του μαστού.

Στη μελέτη συμμετείχαν 670 γυναίκες, οι οποίες παρακολούθησαν 2,5 έτη μετά τη διάγνωση για 6 χρόνια. Βρέθηκε ότι οι γυναίκες που προσλάμβαναν ποιοτικότερη διατροφή είχαν 60% μειωμένο κίνδυνο θανάτου από οποιαδήποτε αιτία (HR Q4: Q1: 0,40, 95% CI: 0,17–0,94) και 88% μειωμένο κίνδυνο θανάτου από καρκίνο του μα-

Πίνακας 1. Σύνοψη μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση.

Συγγραφείς/ Έτος/Χώρα	Αντικείμενο μελέτης	Μεθοδολογία	Αποτελέσματα
Di Maso et al ⁸ 2020 Ιταλία	Διερεύνηση της σχέσης μεταξύ της τήρησης της μεσογειακής διατροφής κατά τη διάγνωση και της θνησιμότητας σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού.	Μελέτη κοόρτης n=1453 Αναλύθηκαν αναδρομικά δεδομένα αξιολόγησης των διατροφικών συνθηκών και της προσήλωσης στη μεσογειακή διατροφή σε γυναίκες για δύο έτη πριν τη διάγνωση με καρκίνο του μαστού. Η προδιαγνωστική συνήθης διαίτα είχε αξιολογηθεί μέσω δομημένου ερωτηματολογίου και η τήρηση της μεσογειακής διατροφής με το ερωτηματολόγιο Mediterranean Diet Score. Οι λόγοι σχετικού στιγμιαίου κινδύνου (HR) θανάτου με διαστήματα εμπιστοσύνης (CI) εκτιμήθηκαν χρησιμοποιώντας το μοντέλο Cox. Μέση διάρκεια παρακολούθησης: 12,6 έτη	Οι γυναίκες με καρκίνο του μαστού που τηρούσαν τη μεσογειακή διατροφή είχαν υψηλότερη επιβίωση από εκείνες με χαμηλή προσήλωση στο μεσογειακό πρότυπο διατροφής (p=0,013). Η πιθανότητα επιβίωσης 15 ετών ήταν 63,1% και 53,6% αντίστοιχα. Σε γυναίκες ηλικίας ≥55 ετών, η υψηλή προσήλωση στη μεσογειακή διατροφή συσχετίστηκε σημαντικά αντίστροφα με τη συνολική θνησιμότητα (HR = 0,55, 95% CI: 0,39-0,76), καθώς και με τη θνησιμότητα από καρκίνο του μαστού (HR = 0,65, 95% CI: 0,43-0,98). Δεν εμφανίστηκαν σημαντικές συσχετίσεις σε γυναίκες που διαγνώστηκαν σε ηλικία <55 ετών.
George et al ⁹ 2011 ΗΠΑ	Διερεύνηση της σχέσης της ποιότητας της διατροφής γυναικών με καρκίνο του μαστού και της πρόγνωσης της νόσου.	Προοπτική μελέτη κοόρτης n=670 Πραγματοποιήθηκαν αξιολογήσεις αυτοαναφοράς. Η εκτίμηση HR για θάνατο από οποιοδήποτε αίτιο και του θανάτου λόγω του καρκίνου του μαστού υπολογίστηκε με τη βοήθεια μοντέλων αναλογιών κινδύνου Cox. Παρακολούθηση: 6 έτη.	Στις γυναίκες με πρόσληψη ποιοτικότερης διατροφής, παρατηρήθηκε ελαττωμένος κίνδυνος θανάτου από οποιοδήποτε αίτιο κατά 60% (HR Q4:Q1: 0,40, 95% CI= 0,17-0,94) και 88% ελαττωμένος κίνδυνος θανάτου λόγω του καρκίνου του μαστού (HR Q4: Q1: 0,12, 95% CI=0,02- 0,99).
Andersen et al ¹⁰ 2020 Δανία	Διερεύνηση της σχέσης μεταξύ της πρόσληψης τροφίμων ολικής άλεσης και γαλακτοκομικών προ και μετά τη διάγνωση και της πρόγνωσης του καρκίνου του μαστού.	Μελέτη κοόρτης n=1965 Για τη διατροφική αξιολόγηση συμπληρώθηκαν ερωτηματολόγια συχνότητας τροφίμων και ποτών (FFQ) έως 3 φορές, προ και μετά διάγνωσης, για 18 έτη. Για την αξιολόγηση των αναλογιών του κινδύνου χρησιμοποιήθηκαν μοντέλα αναλογικού κινδύνου Cox. Παρακολούθηση: 7 έτη.	Τη μελέτη ολοκλήρωσαν 785 γυναίκες. Δεν σημειώθηκε συσχετισμός ανάμεσα στην κατανάλωση προϊόντων ολικής άλεσης ή γαλακτοκομικών προϊόντων πριν τη διάγνωση και της θνησιμότητας ή της υποτροπής του καρκίνου του μαστού. Η αυξημένη κατανάλωση πλιγουριού, βρώμης/μούσλι πριν τη διάγνωση συνδέθηκε με μικρότερη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες (HR 0,76, 95% CI 0,59-0,99). Η αυξημένη κατανάλωση ψωμιού σικάλεως μετά τη διάγνωση συνδέθηκε με μεγαλύτερη θνησιμότητα από καρκίνο του μαστού (HR=1,29, 95% CI=1,02-1,63).
Khankari et al ¹¹ 2015 ΗΠΑ	Συσχέτιση της αυξημένης κατανάλωσης ψαριών ή άλλων πηγών ω-3 PUFAs και της επιβίωσης των γυναικών με καρκίνο του μαστού.	Μελέτη κοόρτης n=1463 Για τη διατροφική αξιολόγηση πραγματοποιήθηκαν συνεντεύξεις και συμπληρώθηκαν ερωτηματολόγια συχνότητας τροφίμων και ποτών (FFQ) ανά έτος. Με τη βοήθεια αναλογιών κινδύνων Cox εκτιμήθηκαν οι λόγοι κινδύνου (HR) και τα διαστήματα εμπιστοσύνης 95% (95% CI). Μέση παρακολούθηση: 14,7 έτη.	Η πρόσληψη ψαριών σχετίζεται με ελάττωση του θανάτου από όλα τα αίτια κατά 25% έως 34%. Παρατηρήθηκε μείωση της θνησιμότητας από όλες τις αιτίες στις γυναίκες που κατανάλωναν μεγαλύτερη ποσότητα τόνου (HR=0,71, 95% CI=0,55-0,92), άλλα ψάρια (HR=0,75, 95% CI=0,58-0,97), ω-3 PUFA (HR=0,71, 95% CI=0,55-0,92) και εικοσιπεντανοϊκό οξύ (HR=0,75, 95% CI=0,58-0,97).

Συνεχίζεται

Πίνακας 1. Συνέχεια.

Συγγραφείς/ Έτος/Χώρα	Αντικείμενο μελέτης	Μεθοδολογία	Αποτελέσματα
Patterson et al ¹² 2011 ΗΠΑ	Συσχέτιση της κατανάλωσης των θαλάσσιων λιπαρών οξέων (EPA και DHA) και της πρόγνωσης του καρκίνου του μαστού σε γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία.	Μελέτη κοόρτης n=3081 Η πρόσληψη τροφής αξιολογήθηκε με ανακλήσεις 24ωρου (περίπου 4 ανακλήσεις ανά διατροφική εκτίμηση που λήφθηκαν σε 7 χρονικά σημεία σε περισσότερο από 6 έτη). Η συσχέτιση των μετρήσεων της κατανάλωσης EPA και DHA από θαλάσσιες πηγές και συμπληρωμάτων με την επιβίωση έγινε με τη χρήση μοντέλων επιβίωσης συντεταγμένων που βασίζονται στο χρόνο. Μέση παρακολούθηση: 7,3 έτη.	Αυξημένη πρόσληψη EPA και DHA σχετίστηκαν με μείωση επιπρόσθετων συμβάντων για καρκίνο του μαστού και θνησιμότητα από όλες τις αιτίες. Δεν βρέθηκε γραμμική συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης λιπαρών οξέων και μείωση του κινδύνου θνησιμότητας. Μέση πρόσληψη λιπαρών οξέων 73 mg/ημέρα σχετίζεται με μείωση κατά 25 % του κινδύνου, ενώ μέση πρόσληψη 365 mg/ημέρα σχετίζεται με μείωση κατά 40% κίνδυνος (P <0,05). Δεν υπήρξε συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης EPA και DHA από συμπληρώματα ιχθυελαίου και συμβάντων καρκίνου του μαστού. Τα αυξημένα επίπεδα εντερολακτόνης και εντεροδιόλης συσχέτιστηκαν με σημαντικά χαμηλότερη θνησιμότητα (HR=0,60, 95% CI=0,40-0,89, (p=0,02) και HR=0,63, 95% CI=0,42-0,95, P=0,02 αντίστοιχα). Η κατανάλωση φυτικών ινών συνδέθηκε ομοίως με σημαντικά ελαττωμένη συνολική θνησιμότητα.
Buck et al ¹³ 2011 Γερμανία	Διερεύνηση της σχέσης πρόσληψης τροφίμων (σπόροι, ψωμί, λαχανικά και φρούτα), πλούσιων σε οιστρογονικές ουσίες (εντερολακτόνη και εντεροδιόλη) με την πρόγνωση του καρκίνου του μαστού.	Μελέτη παρακολούθησης n=2653 Συμπλήρωση ερωτηματολογίου συχνότητας τροφίμων (FFQ). Συλλογή δεδομένων μέσω προσωπικών συνεντεύξεων. Μέση παρακολούθηση: 6,4 έτη	Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική σχέση ανάμεσα στην κατανάλωση φυτο-οιστρογόνων προ διάγνωσης και των παραγόντων που συνδέονται με καλύτερη πρόγνωση του καρκίνου του μαστού.
Swann et al ¹⁴ 2013 Μεγάλη Βρετανία	Διερεύνηση της σχέσης των φυτο-οιστρογόνων και άλλων διατροφικών παραγόντων, με την υποτροπή και την επιβίωση των ασθενών με καρκίνο του μαστού.	Πολυκεντρική προοπτική μελέτη n=3159 Η εκτίμηση της κατανάλωσης φυτο-οιστρογόνων προ διάγνωσης πραγματοποιήθηκε ανά έτος με τη χρήση του ερωτηματολογίου συχνότητας τροφίμων και καρκίνου του μαστού (ερωτηματολόγιο EPIC-Norfolk UK 130). Παρακολούθηση: έως 5 έτη	Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική σχέση ανάμεσα στην κατανάλωση φυτο-οιστρογόνων προ διάγνωσης και των παραγόντων που συνδέονται με καλύτερη πρόγνωση του καρκίνου του μαστού.
Zhang et al ¹⁵ 2012 Κίνα	Διερεύνηση της σχέσης ισοφλαβόνης σόγιας και της πρόγνωσης του καρκίνου του μαστού.	Προοπτική μελέτη n =616 Συλλογή δεδομένων με τη χρήση δομημένου ερωτηματολογίου για τις διατροφικές συνήθειες και πιθανούς παράγοντες που συγχέονται. Εκτιμήθηκε το HR και το 95% CI με το μοντέλο παλινδρόμησης Cox για όλους τους σημαντικούς προγνωστικούς παραγοντες (από τη διάγνωση έως το τέλος της μελέτης). Μέση παρακολούθηση: 4,3 έτη.	Η αυξημένη πρόσληψη πρωτεΐνης σόγιας συνδέθηκε με ελαττωμένο θάνατο λόγω καρκίνου του μαστού (HR=0,71, 95% CI=0,52-0,93). Δεν εντοπίστηκε γραμμική σχέση δόσης-απόκρισης ανάμεσα στην κατανάλωση σόγιας και της επιβίωσης των γυναικών με καρκίνο του μαστού, αν και παρατηρήθηκε μεγαλύτερη τάση επιβίωσης με τη μεγαλύτερη πρόσληψη της σόγιας. Η θνησιμότητα του καρκίνου του μαστού δύναται να ελαττωθεί περί τα 36-38% με μέση κατανάλωση ισοφλαβόνης σόγιας μεγαλύτερης των 17,3 mg/ημέρα.

Συνεχίζεται

Πίνακας 1. Συνέχεια.

Συγγραφείς/ Έτος/Χώρα	Αντικείμενο μελέτης	Μεθοδολογία	Αποτελέσματα
Caan et al ¹⁶ 2011 ΗΠΑ	Διερεύνηση της επίδρασης της πρόσληψης σόγιας στην πρόγνωση του καρκίνου του μαστού.	Μελέτη κοόρτης n=3088 Εκτιμήθηκε η πρόσληψη σόγιας (ισοφλαβίνης) με τη χρήση του ερωτηματολογίου συχνότητας τροφίμων Arizona Food Frequency. μετά από τη διάγνωση καρκίνου του μαστού. Εκτιμήθηκε η πρόσληψη συμπληρωμάτων σόγιας με ξεχωριστό ερωτηματολόγιο. Με το μοντέλο αναλογικών κινδύνων καθυστερημένης εισόδου Cox εκτιμήθηκε το HR και το 95% CI ανάμεσα στην κατανάλωση σόγιας και στον θάνατο ή σε ένα δεύτερο συμβάν. Μέση παρακολούθηση: 7,3 έτη	Η πρόσληψη ισοφλαβόνης δεν σχετίζεται με τον κίνδυνο εμφάνισης υποτροπής καρκίνου του μαστού. Ο κίνδυνος θανάτου τείνει να είναι χαμηλότερος καθώς αυξάνεται η πρόσληψη ισοφλαβόνης (p=0,02). Οι γυναίκες στα υψηλότερα επίπεδα πρόσληψης ισοφλαβόνης (> 16,3 mg/ημερίως) είχαν μείωση του κινδύνου θανάτου κατά 54%.
Larsen et al ¹⁷ 2014 Δανία	Διερεύνηση της σχέσης παχυσαρκίας, κάπνισμα και πρόσληψης αλκοόλ πριν ή κατά τη διάγνωση του καρκίνου του μαστού και του θανάτου από όλες τις αιτίες.	Μελέτη κοόρτης n=1229 Συμπλήρωση ενός ερωτηματολογίου διατροφικών συνηθειών και ενός ερωτηματολογίου που αφορούσε στον τρόπο ζωής και θέματα υγείας. Πραγματοποιήθηκαν ανθρωπομετρικές μετρήσεις σε όλες τις γυναίκες. Δεδομένα σχετικά με τη συννοσηρότητα αντλήθηκαν από τα εθνικά μητρώα της Δανίας. Οι αναλύσεις του θανάτου από όλες τις αιτίες στηρίχθηκαν σε αναλογικά μοντέλα κινδύνου Cox. Μέση παρακολούθηση: 9,6 έτη.	Οι γυναίκες με ΔΜΣ άνω των 30 κατά την έναρξη της μελέτης είχαν σημαντικά υψηλότερο HR για θάνατο από όλες τις αιτίες. Στις γυναίκες που δεν κατανάλωναν αλκοόλ κατά το στάδιο της διάγνωσης εντοπίστηκε στατιστικά σημαντικός μεγαλύτερος κίνδυνος θανάτου 1,56 (1,20-2,04). Αυτή η σχέση δεν μεταβλήθηκε από το στάδιο του καρκίνου του μαστού ούτε από τη συννοσηρότητα 1,57 (1,20-2,05). Ο HR για θάνατο από όλες τις αιτίες αυξήθηκε με χαμηλότερη εκπαίδευση (p για τάση, 0,01).
Kwan et al ¹⁸ 2013 ΗΠΑ	Διερεύνηση του ρόλου του αλκοόλ στην πρόγνωση του καρκίνου του μαστού.	Μελέτη κοόρτης n=9.329 Με την είσοδο στη μελέτη πραγματοποιήθηκε εκτίμηση της κατανάλωσης αλκοόλ με τη χρήση ερωτηματολογίου συχνότητας τροφίμων. Με τη βοήθεια μοντέλων αναλογικού κινδύνου Cox προσαρμοσμένα για γνώριμους προγνωστικούς παράγοντες αξιολογήθηκαν ο σχετικός στιγμιαίος κίνδυνος (HR) και τα διαστήματα εμπιστοσύνης 95%. Μέση παρακολούθηση: 10,3 έτη.	Δεν εντοπίστηκε σχέση ανάμεσα στη συχνή πρόσληψη αλκοόλ (≥6,0g/ημέρα) συγκριτικά με τη μη κατανάλωση και του κινδύνου υποτροπής (HR για 6 έως λιγότερο από 12 g/ημέρα=1,03, 95% CI=0,86-1,24, HR για 12 έως λιγότερο από 24 g/ημέρα=1,12, 95% CI=0,93-1,34, HR για ≥24g/ημέρα=1,04, 95% CI=0,84-1,31). Ο κίνδυνος διέφερε στις γυναίκες μετά την εμμηνοπαύση. Οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που προσαρμόζονταν τακτικά αλκοόλ (6g/ημέρα) είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο υποτροπής (HR=1,19, 95% CI=1,01-1,40). Δεν εντοπίστηκε συσχέτιση ανάμεσα στην κατανάλωση αλκοόλ και στη θνησιμότητα.

Συνεχίζεται

Πίνακας 1. Συνέχεια.

Συγγραφείς/ Έτος/Χώρα	Αντικείμενο μελέτης	Μεθοδολογία	Αποτελέσματα
Zhang et al ¹⁹ 2019 Κίνα	Διερεύνηση της επίδρασης της κατανάλωσης τσαγιού στην πρόγνωση του καρκίνου μαστού.	Μελέτη παρατήρησης n=1551 Συμπλήρωση ερωτηματολογίου σχετικά με την κατανάλωση τσαγιού (τύπος τσαγιού, ποσότητα ανά μήνα, διάρκεια κατανάλωσης). Από τα ιατρικά αρχεία συλλέχθηκαν δεδομένα για το λιπιδαιμικό προφίλ του δείγματος. Με μεταβλητές Cox αξιολογήθηκαν οι λόγοι κινδύνου (HR), καθώς και τα διαστήματα εμπιστοσύνης 95% (CI). Μέση παρακολούθηση: 4,8 έτη	Οι γυναίκες που προσλάμβαναν συχνά όλους τους τύπους τσαγιών (ιδιαίτερα το πράσινο τσάι) με εξαίρεση το παραδοσιακό κινέζικο τσάι oolong, μετά τη διάγνωση είχαν καλύτερο PFS (Progression-Free Survival -επιβίωση δίχως εξέλιξη της νόσου) συγκριτικά με εκείνες που δεν κατανάλωναν (HR= 0,52, 95% CI=0,29-0,91). Η συσχέτιση αυτή ήταν πιο εμφανής στις γυναίκες με φυσιολογικά επίπεδα χοληστερίνης. Στην αυξημένη πρόσληψη τσαγιού (≥7 φορές/εβδομάδα) παρατηρήθηκε καλύτερη πρόγνωση (HR=0,30, 95% CI=0,11-0,84). Η κατανάλωση του τσαγιού oolong συνδέθηκε με δυνητικό μεγαλύτερο κίνδυνο εξέλιξης της νόσου

στού (HR Q4: Q1 : 0,12, 95% CI: 0,02-0,99). Η ποιοτικότερη διατροφή περιελάμβανε τρόφιμα με λιγότερα κορεσμένα λιπαρά, θερμίδες, ζάχαρη και αλκοόλ.

Όσοι συνδύαζαν ποιοτικότερη διατροφή και σωματική δραστηριότητα είχαν ελάττωση του κινδύνου του θανάτου από οποιοδήποτε αίτιο κατά 89% (HR=0,11, 95% CI=0,04-0,36) και μείωση του κινδύνου θανάτου λόγω καρκίνου του μαστού κατά 91% (HR=0,09, 95% CI=0,01-0,89).⁹

Οι Andersen et al,¹⁰ διερεύνησαν την πρόσληψη των τροφίμων ολικής άλεσης και των γαλακτοκομικών πριν και μετά τη διάγνωση του καρκίνου του μαστού, σε δείγμα 1.965 γυναικών με διάμεσο διάστημα παρακολούθησης 7 ετών. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η κατανάλωση αυτών των τροφίμων πριν τη διάγνωση δεν συσχετίζεται με την υποτροπή και το θάνατο λόγω του καρκίνου του μαστού ή οποιουδήποτε αιτίου. Μόνο η πρόσληψη πλιγουριού, βρώμης/μούσλι συσχετίστηκε με χαμηλότερη θνησιμότητα όλων των αιτιών (HR 0,76, 95% CI 0,59-0,99). Η υψηλή πρόσληψη ψωμιού ολικής άλεσης μετά τη διάγνωση συσχετίστηκε με υψηλότερη θνησιμότητα από καρκίνο του μαστού (HR 1,29, 95% CI 1,02-1,63). Παρόμοια, η κατανάλωση τυριού τόσο πριν τη διάγνωση όσο και μετά τη διάγνωση βρέθηκε ότι επηρεάζει αρνητικά την πρόγνωση, ωστόσο οι εκτιμήσεις δεν ήταν στατιστικά σημαντικές.¹⁰

Οι Khankari et al¹¹ σε έρευνα που συμπεριελάμβανε 1.463 γυναίκες με διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 14,7 έτη, μετά τη διάγνωση καρκίνου του μαστού, παρατήρησαν ότι η πρόσληψη ψαριών ή άλλων πηγών ω-3 PUFAs (Polyunsaturated Fatty Acids), σχετίζεται με ελάττωση του θανάτου από όλα τα αίτια κατά 25% έως 34%.

Αναλυτικότερα, οι γυναίκες που κατατάχθηκαν στο υψηλότερο τεταρτημόριο κατανάλωσης τόνου, συγκριτικά με καθόλου κατανάλωση, παρουσίασαν μικρότερα ποσοστά θανάτου (HRQ4=0,71, 95% CI=0,55-0,92), όπως και για τα 2 υψηλότερα τεταρτημόρια που αφορούσαν άλλα ψάρια (βραστά/ ψητά) (HRQ3=0,66, 95% CI=0,51-0,85, και HRQ4=0,75, 95% CI=0,58-0,97). Παρατηρήθηκε μικρή ή καθόλου σχέση ανάμεσα στην κατανάλωση οστρακοειδών και στον θάνατο από όλες τις αιτίες.¹¹

Σε άλλη έρευνα οι Patterson et al,¹² με δείγμα 3.081 γυναίκες με καρκίνο του μαστού και μέση παρακολούθηση 7,3 έτη, διερεύνησαν τη σχέση της πρόσληψης λιπαρών οξέων EPA (eicosapentaenoic acid) και DHA (docosahexaenoic acid), με την πρόγνωση του καρκίνου του μαστού. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η κατανάλω-

ση θαλάσσιας προέλευσης λιπαρών οξέων σχετίζεται με βελτιωμένη πρόγνωση του καρκίνου του μαστού.

Συγκεκριμένα, αυξημένη πρόσληψη EPA και DHA σχετίστηκε με μείωση επιπρόσθετων συμβάντων για καρκίνο του μαστού και θνησιμότητα από όλες τις αιτίες. Ωστόσο βρέθηκε ότι δεν υπάρχει γραμμική συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης λιπαρών οξέων και μείωση του κινδύνου θνησιμότητας. Συγκεκριμένα, φαίνεται ότι μέση πρόσληψη λιπαρών οξέων 73 mg/ημέρα σχετίζεται με μείωση κατά 25% του κινδύνου, ενώ μέση πρόσληψη 365 mg/ημέρα σχετίζεται με μείωση του κινδύνου κατά 40% (P-τάση <0,05). Κατά τον συνδυασμό των θαλάσσιας προέλευσης λιπαρών οξέων από τρόφιμα και από συμπληρώματα διατροφής, αν και οι εκτιμήσεις ήταν σημαντικές, δεν παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση με τη μείωση του κινδύνου ($p=0,16$). Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκε συσχετισμός ανάμεσα στα συμπληρώματα διατροφής που περιλάμβαναν EPA και DHA και σε επιπλέον συμβάντα καρκίνου του μαστού.¹²

Οι Buck et al,¹³ από την άλλη, παρακολούθησαν 2.653 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με καρκίνο του μαστού, με μέσο διάστημα παρακολούθησης τα 6,4 έτη, με σκοπό τη συσχέτιση της πρόσληψης ινών με την πρόγνωση του καρκίνου του μαστού. Με τη χρήση επικυρωμένου εργαλείου καταγράφηκαν οι διατροφικές συνήθειες έναν χρόνο πριν τη διάγνωση και μελετήθηκε η κατανάλωση σπόρων (ηλιόσποροι/κολοκύθες) και σουσαμιού που είναι πλούσιοι σε οιστρογονικές ουσίες που ονομάζονται εντερολιγνάνες. Η αυξημένη πρόσληψη τροφίμων πλούσιων σε εντερολιγνάνες (εντερολακτόνη και εντεροδιόλη) συνδέθηκε με στατιστικά σημαντική ελάττωση του θανάτου από όλα τα αίτια (HR=0,60, 95% CI=0,40–0,89, P τάσης=0,02, HR=0,52, 95% CI=0,32–0,82, P τάσης=0,01). Η πρόσληψη ινών συσχετίστηκε επίσης με σημαντικά καλύτερη επιβίωση σε επιζώντες με καρκίνο του μαστού.¹³

Παρομοίως, οι Swann et al,¹⁴ μελέτησαν τη σχέση μεταξύ της διατροφικής πρόσληψης φοιτο-οιστρογόνων και συγκεκριμένα λιγνάνων και ισοφλαβόνων και της υποτροπής του καρκίνου του μαστού και της επιβίωσης σε γυναίκες πριν και μετά την επιβίωση. Το δείγμα αποτελείτο από 3.159 γυναίκες οι οποίες είχαν διαγνωσθεί με καρκίνο του μαστού 9–15 μήνες πριν. Η παρακολούθηση διήρκεσε 5 έτη με λήψη δεδομένων όσον αφορά στην κλινική τους κατάσταση, τη διατροφή, τον τρόπο ζωής και την ποιότητα ζωής ανά έτος.

Παρατηρήθηκε ότι όσες γυναίκες με καρκίνο του μαστού ακολουθούσαν χορτοφαγική διαίτα ή κατανάλωναν

μόνο ψάρια, προσλάμβαναν στατιστικά σημαντικά αυξημένες ισοφλαβόνες συγκριτικά με εκείνες που η διατροφή τους συμπεριλάμβανε κρέας. Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα και για τις λιγνάνες. Οι γυναίκες που κατανάλωναν κρέας παρουσίαζαν ελαττωμένη πρόσληψη λιγνάνων, συγκριτικά με εκείνες που στηρίζονταν στη χορτοφαγία ή σε διατροφή που περιείχε κρέας και ψάρι, αλλά όχι για διατροφή που στηριζόταν μόνο στο ψάρι. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική σχέση ανάμεσα στην κατανάλωση φυτο-οιστρογόνων προ διάγνωσης και των παραγόντων που συνδέονται με καλύτερη πρόγνωση του καρκίνου του μαστού.¹⁴

Οι Zhang et al¹⁵ σε μελέτη σε δείγμα 616 γυναικών με καρκίνο του μαστού παρατήρησαν μία αντίστροφη συσχέτιση ανάμεσα στην αυξημένη κατανάλωση ισοφλαβόνης σόγιας και του θανάτου λόγω καρκίνου του μαστού. Συγκεκριμένα, ο θάνατος από καρκίνο του μαστού δύναται να ελαττωθεί σε ποσοστό 36–38% με μέση κατανάλωση ισοφλαβόνης σόγιας μεγαλύτερης από 17,32 mg/ημέρα (HR=0,71, 95% CI=0,52–0,98). Δεν εντοπίστηκε γραμμική σχέση δόσης-απόκρισης ανάμεσα στην κατανάλωση σόγιας και της επιβίωσης των γυναικών με καρκίνο του μαστού, αν και παρατηρήθηκε μεγαλύτερη τάση επιβίωσης με τη μεγαλύτερη πρόσληψη της σόγιας. Αυτή η συσχέτιση ανάμεσα στην αυξημένη κατανάλωση σόγιας και στην καλύτερη επιβίωση του καρκίνου του μαστού δεν επηρεάστηκε από τα οιστρογόνα.

Όμως, οι γυναίκες με αυξημένους θετικούς οιστρογονικούς υποδοχείς που κατανάλωναν αυξημένη σόγια, παρουσίασαν βελτιωμένη πρόγνωση του καρκίνου του μαστού (HR=0,59, 95% CI=0,40–0,93).¹⁵

Οι Caan et al¹⁶ σε μελέτη με δείγμα 3.088 επιζώντων με καρκίνο του μαστού και παρακολούθηση 7,3 ετών δεν βρήκαν καμία αρνητική συσχέτιση της κατανάλωσης τροφής σόγιας με την πρόγνωση του καρκίνου του μαστού. Αντιθέτως, παρατήρησαν ότι οι γυναίκες στα υψηλότερα επίπεδα πρόσληψης ισοφλαβόνης με τουλάχιστον 1/2 φλιτζάνι γάλα σόγιας και δύο ουγκιές (57 g) τοφου την ημέρα (> 16,3 mg ισοφλαβόνες) είχαν μία σημαντική μείωση του κινδύνου θανάτου κατά 54%, συγκριτικά με εκείνες που κατανάλωναν την ελάχιστη ισοφλαβόνη. Η παρατηρούμενη τάση για χαμηλότερη θνησιμότητα σε αυξημένη κατανάλωση σόγιας εμφανίστηκε ισχυρότερη σε γυναίκες που είχαν χρησιμοποιήσει κάποτε Tamoxifen ($p=0,05$).¹⁶

Όσον αφορά στην κατανάλωση αλκοόλ, οι Larsen et al,¹⁷ σε μελέτη κόορτης με δείγμα 1.250 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με καρκίνο του μαστού και με μέση παρακο-

λούθησε τα 9,6 έτη από την ημερομηνία της διάγνωσης, βρήκαν ότι οι γυναίκες με Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) άνω των 30, κατά την έναρξη της μελέτης, είχαν σημαντικό υψηλότερο σχετικό στιγμιαίο κίνδυνο (HR) για θάνατο από όλες τις αιτίες. Επίσης, ανεξάρτητα με το στάδιο και τη συννοσηρότητα, οι γυναίκες που δεν κατανάλωναν αλκοόλ, όταν τέθηκε η διάγνωση του καρκίνου του μαστού, παρουσίαζαν στατιστικά σημαντικό περισσότερο κίνδυνο θανάτου.¹⁷

Ακόμη, οι Kwan et al,¹⁸ διερεύνησαν τη σχέση της κατανάλωσης αλκοόλ μετά τη διάγνωση με υποτροπή και θνησιμότητα σε 9.329 γυναίκες με καρκίνο του μαστού. Μετά από μέση παρακολούθηση 10,3 ετών επιβεβαιώθηκαν 1.646 υποτροπές και 1.543 θάνατοι.

Παρατηρήθηκε ότι η τακτική κατανάλωση δε σχετίζεται με κίνδυνο υποτροπής σε οποιοδήποτε στάδιο, συγκριτικά με τη μη κατανάλωση (HR για 6 έως λιγότερο από 12 g/ημέρα=1,03, 95% CI=0,86–1,24, HR για 12 έως λιγότερο από 24g/ημέρα=1,12, 95% CI=0,93–1,34, HR για ίσο ή περισσότερο από 24g/ημέρα=1,04, 95% CI=0,84–1,31). Ωστόσο, ορισμένες ποικίλες συσχετίσεις κινδύνου παρατηρήθηκαν από οιστρογονικούς παράγοντες και ο κίνδυνος διέφερε σημαντικά από την κατάσταση εμμηνόπαυσης. Συγκεκριμένα, στις γυναίκες που η διάγνωση τέθηκε μετά την εμμηνόπαυση, παρατηρήθηκε ότι η κατανάλωση ≥ 6 g αλκοόλ/ημέρα ύστερα από τη διάγνωση σχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο υποτροπής. (HR=1,19, 95% CI=1,01–1,40). Αντιθέτως, μεταξύ των προεμμηνοπαυσιακών γυναικών κατά τη διάγνωση, η περιστασιακή κατανάλωση αλκοόλ (0,36 έως λιγότερο από 0,6 g/ημέρα) συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο υποτροπής (HR, 0,75, 95% CI, 0,59–0,94) χωρίς εμφανή επίδραση δόσης-απόκρισης. Δεν εντοπίστηκε συσχέτιση ανάμεσα στην κατανάλωση αλκοόλ και της θνησιμότητας.¹⁸

Τέλος, οι Zhang et al,¹⁹ διερεύνησαν την επίδραση της κατανάλωσης τσαγιού στην επιβίωση ασθενών με καρκίνο του μαστού, σε δείγμα 1.551 γυναικών που είχαν διαγνωστεί πρόσφατα. Από τα αποτελέσματα προέκυψε ότι όσες γυναίκες κατανάλωναν πριν, αλλά και μετά τη διάγνωση όλα τα είδη τσαγιού, με εξαίρεση το oolong, είχαν ελαττωμένο κίνδυνο εξέλιξης της νόσου (HR=0,31, 95% CI=0,11–0,87) συγκριτικά με όσες δεν κατανάλωναν ποτέ τσάι. Βρέθηκε ότι είχαν καλύτερη επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (Progression-Free Survival – PFS), όταν συνδυάστηκαν όλα τα τσάγια και ιδιαίτερα το πράσινο τσάι, συγκριτικά με εκείνες που δεν κατανάλωναν (HR=0,52, 95% CI=0,29–0,91). Η συσχέτιση αυτή ήταν πιο

εμφανής στις γυναίκες με φυσιολογικά επίπεδα χοληστερίνης.

Συγκεκριμένα, η τακτική κατανάλωση τσαγιού, εκτός του τσαγιού oolong, (≥ 7 φορές/εβδομάδα) συσχετίστηκε με βελτιωμένη πρόγνωση της νόσου συγκριτικά με όσες δεν κατανάλωναν τσάι (HR=0,30, 95% CI=0,11–0,84). Αντιθέτως, η κατανάλωση του τσαγιού oolong συνδέθηκε με δυνητικά μεγαλύτερο κίνδυνο εξέλιξης της νόσου (HR 1,32, 95% CI 0,60–2,90).¹⁹

Συζήτηση

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση αποσκοπεί στη διερεύνηση της σχέσης ανάμεσα στη διατροφή και στην πρόγνωση των ασθενών με καρκίνο του μαστού. Στην ανάλυση συμπεριελήφθησαν 12 μελέτες. Σε όλες τις μελέτες το δείγμα ήταν μεγάλο και αποτελείτο από γυναίκες που είχαν διαγνωστεί με καρκίνο του μαστού. Η παρακολούθηση των γυναικών ήταν μακροχρόνια. Δύο έρευνες αναφέρονταν στην ποιοτικότερη διατροφή και στη μεσογειακή διατροφή, ενώ οι υπόλοιπες μελέτες αφορούσαν σε μεμονωμένες διατροφικές ομάδες. Αναλυτικότερα, αναφέρονταν στα γαλακτοκομικά, στα ψάρια και στα οστρακοειδή, στα τρόφιμα ολικής άλεσης, στις φυτικές ίνες, στα φυτο-οιστρογόνα και στη σόγια, στο αλκοόλ και στο τσάι.

Οι μελέτες που συμπεριελήφθησαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση παρουσιάζουν ετερογένεια. Αν και η πλειοψηφία των μελετών για την αξιολόγηση της διατροφής χρησιμοποίησε ερωτηματολόγιο συχνότητας τροφίμων (FFQ), οι υπόλοιπες μελέτες χρησιμοποίησαν διαφορετικά εργαλεία στη μεθοδολογία τους. Αναλυτικότερα, οι Di Maso et al αξιολόγησαν τη δίαιτα πριν τη διάγνωση μέσω δομημένου ερωτηματολογίου και την τήρηση του μεσογειακού προτύπου με το ερωτηματολόγιο Mediterranean Diet Score. Οι Patterson et al επέλεξαν ανακλήσεις εικοσιτετραώρου για την εκτίμηση της κατανάλωσης της τροφής. Οι Buck et al στην έρευνά τους προτίμησαν τη συμπλήρωση ερωτηματολογίου συχνότητας τροφίμων, αλλά η συλλογή των δεδομένων πραγματοποιήθηκε μέσω προσωπικών συνεντεύξεων. Ακόμα, οι Swann et al εκτίμησαν την κατανάλωση φυτο-οιστρογόνων πριν τη διάγνωση με τη βοήθεια του ερωτηματολογίου EPIC-Norfolk UK 130. Αντίθετα, οι Caan et al χρησιμοποίησαν το ερωτηματολόγιο συχνότητας τροφίμων Arizona Food Frequency για την αξιολόγηση της κατανάλωσης σόγιας μετά τη διάγνωση του καρκίνου του μαστού και ξεχωριστό ερωτηματολόγιο για την εκτίμηση συμπληρωμάτων

σόγιας. Στην έρευνα των Zhang et al συμπληρώθηκε το ερωτηματολόγιο σχετικά με την πρόσληψη τσαγιού. Όλες, όμως, οι έρευνες χρησιμοποίησαν το μοντέλο Cox για την εκτίμηση των λόγων σχετικού στιγμιαίου κινδύνου θανάτου με διαστήματα εμπιστοσύνης.

Ακόμα, οι συγκριμένες μελέτες παρουσιάζουν ποικιλομορφία ως προς τα έτη παρακολούθησης. Οι τρεις από αυτές είχαν μέση παρακολούθηση έως 5 έτη, ενώ στις υπόλοιπες οι γυναίκες που συμμετείχαν στις έρευνες παρακολουθούνταν από 6 έως σχεδόν 15 έτη.

Από την ανάλυση των αποτελεσμάτων προέκυψε ότι η τήρηση ποιοτικότερης διατροφής, όπως και της μεσογειακής διατροφής, είχε ευεργετική επίδραση στην πρόγνωση του καρκίνου του μαστού και σχετίζεται αντιστρόφως με τη θνησιμότητα.^{8,9} Η μειωμένη κατανάλωση κορεσμένων λιπαρών οξέων, ζάχαρης και αλκοόλ με την παράλληλη αύξηση της φυσικής άσκησης, φάνηκε ότι μειώνουν τη θνησιμότητα έως και 88% από καρκίνο του μαστού.⁸ Η τήρηση της μεσογειακής διατροφής η οποία χαρακτηρίζεται από υψηλή κατανάλωση φυτικών τροφών, ιδίως προϊόντων ολικής άλεσης, οσπρίων, λαχανικών φρούτων, ψαριών και θαλασσινών, ακόμη και πριν τη διάγνωση, επηρέαζε θετικά την πρόγνωση του καρκίνου του μαστού. Ο ευεργετικός ρόλος της μεσογειακής διατροφής και γενικότερα της ποιοτικότερης διατροφής στην ποιότητα ζωής των επιβιωσάντων γυναικών με καρκίνο του μαστού έχει τεκμηριωθεί από πολλές μελέτες.^{7,20}

Σχετικά με την κατανάλωση τροφίμων ολικής άλεσης και γαλακτοκομικών τα αποτελέσματα ήταν αντικρουόμενα. Στη μελέτη των Andersen et al δεν παρατηρήθηκαν συσχετίσεις μεταξύ της προ- ή μετα-διαγνωστικής πρόσληψης τροφίμων ολικής άλεσης ή συνολικών γαλακτοκομικών προϊόντων και της πρόγνωσης καρκίνου του μαστού. Παρατηρήθηκε, ωστόσο, ότι η υψηλή προ-διαγνωστική πρόσληψη βρώμης/μούσλι συσχετιζόταν με χαμηλότερη θνησιμότητα όλων των αιτιών. Αντιθέτως, η υψηλή μετά-διαγνωστική πρόσληψη ψωμιού σίκαλης συσχετίστηκε με υψηλότερη θνησιμότητα για καρκίνο του μαστού.¹⁰ Η υψηλή κατανάλωση ψωμιού σίκαλης τόσο στην εφηβεία όσο και στη μέση ζωή έχει συσχετιστεί και σε άλλες μελέτες με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού που διαγνώστηκε αργά στη ζωή.²¹ Από τη βιβλιογραφία ωστόσο φάνηκε ότι η απόδειξη της συσχέτισης μεταξύ της κατανάλωσης τροφίμων ολικής άλεσης και γαλακτοκομικών προϊόντων και της πρόγνωσης του καρκίνου του μαστού είναι ακόμη περιορισμένη.

Η αυξημένη κατανάλωση ψαριών και θαλασσινών από την άλλη και η πρόσληψη θαλάσσιας προέλευσης λιπαρών οξέων, έχει τεκμηριωθεί σε πολλές μελέτες ότι σχετίζεται με μείωση των υποτροπών του καρκίνου και της θνησιμότητας. Συγκεκριμένα, μέση πρόσληψη 365 mg/ημέρα λιπαρών οξέων EPA και DHA βρέθηκε ότι σχετίζεται με μείωση του κινδύνου θνησιμότητας από καρκίνο του μαστού κατά 40%. Υπάρχουν ωστόσο αναπάντητες ερωτήσεις σχετικά με την επίδραση των θαλάσσιας προέλευσης λιπαρών οξέων όπως του του n-3 PUFA στον καρκίνο του μαστού.^{11,12,22}

Οι Buck et al βρήκαν ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης τροφίμων πλούσιων σε οιστρογονικές ουσίες (εντερολακτόνη και εντεροδιόλη) και της επιβίωσης.¹³ Αντιθέτως οι Swan et al δεν παρατήρησαν συσχέτιση των φυτο-οιστρογόνων, που κατανάλωναν γυναίκες πριν τη διάγνωση καρκίνου του μαστού, με τους παράγοντες που συνδέονται με την πρόγνωση της νόσου.¹⁴ Παρόμοια αποτελέσματα βρέθηκαν σε έρευνα των Jaskulski et al όπου ούτε η εντερολακτόνη κατά την παρακολούθηση ούτε οι αλλαγές στην εντερολακτόνη/γενιστεΐνη συσχετίστηκαν με την πρόγνωση του καρκίνου του μαστού.²³

Η πρόσληψη σόγιας έχει προκαλέσει ενδιαφέρον σχετικά με το όφελος που προσφέρει ως αντικαρκινικό τρόφιμο λόγω των οιστρογονικών ιδιοτήτων που παρέχουν οι ισοφλαβόνες. Τα δεδομένα που διατίθενται από τις έρευνες είναι περιορισμένα. Στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση συμπεριελήφθησαν έρευνες που αφορούσαν σε πληθυσμό από διαφορετικές χώρες.^{14,15} Αναλυτικότερα, η έρευνα, που διεξήχθη στο Ηνωμένο Βασίλειο όπου το δείγμα αποτελείτο από 3.159 γυναίκες, δεν παρατήρησε στατιστικά σημαντική σχέση ανάμεσα στην κατανάλωση φυτο-οιστρογόνων προ διάγνωσης και των παραγόντων που συνδέονται με καλύτερη πρόγνωση του καρκίνου του μαστού.¹⁴ Άλλη έρευνα των Caan et al, που διεξήχθη στις ΗΠΑ, δεν εντόπισε στατιστικά σημαντική ελάττωση του κινδύνου θανάτου στις γυναίκες με αυξημένη κατανάλωση ισοφλαβόνης,¹⁶ ενώ σε άλλη έρευνα των Zhang et al που διεξήχθη στην Κίνα, σε δείγμα 616 γυναικών, παρατηρήθηκε ότι η αυξημένη πρόσληψη πρωτεΐνης σόγιας συνδέθηκε με ελαττωμένο θάνατο, λόγω καρκίνου του μαστού.¹⁵

Αυτά συνάδουν με τα συμπεράσματα των Weigl et al που υποστήριξαν ότι τα στοιχεία για μελέτες σχετικά με την κατανάλωση σόγιας και την πρόγνωση του καρκίνου του μαστού δεν δύνανται να οδηγήσουν σε μία ακριβή

δήλωση. Αναλυτικότερα, ανέφεραν ότι οι ενδείξεις είναι ανεπαρκείς για την αρνητική σύνδεση ανάμεσα στην πρόσληψη σόγιας με τη θνησιμότητα από όλα τα αίτια και γενικά δεν υφίσταται γενική οδηγία για μια διατροφή άφθονη σε σόγια για τους ασθενείς με καρκίνο του μαστού, όμως η περιστασιακή κατανάλωση δείχνει να είναι επιτρεπτή.²⁴

Παρόμοια είναι τα αποτελέσματα των De Cicco et al Υποστήριξαν ότι στις γυναίκες της Κίνας που νοσούν από καρκίνο του μαστού, η κατανάλωση προϊόντων σόγιας φαίνεται να συνδέεται αρνητικά με τη θνησιμότητα και την υποτροπή αυτών των γυναικών. Αντίθετα, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τις γυναίκες στη Δύση, επειδή προλαμβάνουν λιγότερες ποσότητες προϊόντων σόγιας.²⁵

Σύμφωνα με έρευνα που διεξήχθη στη Δανία με δείγμα 1.229 γυναίκες, η κατανάλωση αλκοόλ τη στιγμή της διάγνωσης φάνηκε να σχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου.¹⁷ Αντίθετα, σύμφωνα με άλλη μελέτη των Kwan et al στην οποία συμμετείχαν 9.329 γυναίκες, βρέθηκε ότι η συχνή κατανάλωση αλκοόλ δεν συσχετίστηκε με κίνδυνο υποτροπής, συγκριτικά με τη μη κατανάλωση, ανεξάρτητα με το στάδιο του καρκίνου του μαστού. Το ίδιο παρατηρήθηκε και για την περιστασιακή πρόσληψη αλκοόλ αν και βρέθηκε σημαντική διαφορά του κινδύνου και της κατάστασης της εμμηνοπαυσίας που βρίσκονταν οι ασθενείς. Στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που προσλάμβαναν σε τακτική βάση αλκοόλ παρατηρήθηκε μεγαλύτερος κίνδυνος υποτροπής, αλλά δεν υπήρξε συσχέτιση ανάμεσα στην πρόσληψη και στη θνησιμότητα.¹⁸ Αντίστοιχα, σύμφωνα με τα αποτελέσματα άλλης συστηματικής ανασκόπησης, το αλκοόλ συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής, χωρίς να εντοπιστεί σχέση μεταξύ της πρόσληψης αλκοόλ και της συνολικής θνησιμότητας.²⁴

Τα υπόλοιπα αποτελέσματα της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης συνάδουν με τα αποτελέσματα των De Cicco. Αυτό, όμως, είναι λογικό επειδή παρατηρείται μεγάλη επικάλυψη στα άρθρα που συμπεριλαμβάνονται και στα δύο άρθρα.²⁵

Τέλος, λίγες μελέτες παρατήρησης έχουν διερευνήσει τη σχέση μεταξύ της κατανάλωσης πράσινου τσαγιού και της επιβίωσης του καρκίνου του μαστού και τα ευρήματα ήταν αντικρουόμενα. Στις περισσότερες όμως μελέτες φαίνεται ότι το τσάι και ιδιαίτερα το πράσινο τσάι έχει ευεργετική επίδραση στον καρκίνο του μαστού. Στη μελέτη των Bao et al αναφέρεται ότι η κατανάλωση τσαγιού κατά τα πρώτα 5 έτη μετά τη διάγνωση του καρκίνου μπορεί να σχετίζεται με τη μακροχρόνια επιβίωση ασθενών με καρκίνο του μαστού.²⁶ Επίσης, σε παλαιότερη μελέτη που

έγινε στην Ιαπωνία παρατηρήθηκε μειωμένος κίνδυνος για υποτροπή του καρκίνου με κατανάλωση τριών ή περισσότερων ημερήσιων φλιτζανιών πράσινου τσαγιού (HR=0,69, διάστημα εμπιστοσύνης 95%=0,47–1,00).²⁷ Το παραδοσιακό κινέζικο τσάι oolong βρέθηκε ότι σχετίζεται με κακή πρόγνωση του καρκίνου του μαστού.¹⁹

Περιορισμοί συστηματικής ανασκόπησης

Στην εν λόγω συστηματική ανασκόπηση εντοπίζονται κάποιοι περιορισμοί. Κύριο περιορισμό αποτελεί ο μικρός αριθμός των μελετών, με αποτέλεσμα δυνητικά να οδηγήσει σε μη ασφαλή συμπεράσματα. Επίσης, λόγω της πληθώρας των τροφίμων, τα αποτελέσματα είναι πολύ περιορισμένα. Τέλος, ανασκοπήθηκαν μελέτες δημοσιευμένες μόνο στη βάση δεδομένων Pubmed και στην αγγλική γλώσσα, κάτι που οδήγησε σε αποκλεισμό αριθμού δημοσιεύσεων σε άλλες βάσεις δεδομένων και σε άλλες γλώσσες.

Συμπεράσματα

Οι γυναίκες με καρκίνο του μαστού δύνανται μέσω της διατροφής να επηρεάσουν την πρόγνωση της νόσου και την επιβίωσή τους. Φαίνεται ότι η ακολούθηση ποιοτικότερης διατροφής, όπως η μεσογειακή, και η κατανάλωση ψαριών, βρώμης/μούσλι, σόγιας, πράσινου τσαγιού έχουν ευεργετική επίδραση, καθώς μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης επιπλέον συμβάντων του καρκίνου του μαστού, αλλά και της θνησιμότητας από όλες τις αιτίες. Ακόμη, φαίνεται ότι η υπερκατανάλωση κάποιων τροφίμων όπως το ψωμί σικάλεως, το αλκοόλ και το τσάι oolong συσχετίζονται με αυξημένη θνησιμότητα λόγω καρκίνου του μαστού.

Κρίνεται σκόπιμη η ενημέρωση και η ευαισθητοποίηση των γυναικών με καρκίνο του μαστού για τα υπάρχοντα ερευνητικά δεδομένα. Μέσω της πληροφόρησης, δίνεται η δυνατότητα να τροποποιήσουν τη συμπεριφορά ως προς τους διατροφικούς παράγοντες που επηρεάζουν την πρόγνωση του καρκίνου του μαστού.

Επίσης, λόγω της διαρκούς αύξησης του αριθμού των γυναικών με καρκίνο του μαστού, κρίνεται απαραίτητη η διεξαγωγή περισσότερων ερευνών με μεγαλύτερα δείγματα, για να επιτευχθεί ενδελεχής διερεύνηση της συνεισφοράς της διατροφής και συγκεκριμένων διατροφικών ομάδων. Με τη διεξαγωγή πολλών και μεγαλύτερων ερευνών δύναται να αποκλειστούν διάφοροι συγχυτές που πιθανώς να οδηγούν σε παρερμηνεία των στοιχείων, με αποτέλεσμα τη διεξαγωγή ανακριβών ή λανθασμένων συμπερασμάτων.

ABSTRACT

Relationship Between Diet and Breast Cancer Prognosis

Anna Giannoutsou,¹ Antonia Kalogianni,² Theodore Kapadohos,³ Nikoletta Margari²¹RN, MSc,²Assistant Professor, Nursing Department, University of West Attica,³Assistant Professor, Nursing Department, University of West Attica, Greece

Introduction: Breast cancer is the most common cancer among women and the leading cause of cancer death in women worldwide. It becomes necessary to investigate the factors that act protectively in the prognosis of breast cancer. **Aim:** The aim was to investigate the relationship between diet and prognosis of breast cancer patients and the emergence of foods that positively affect the prognosis of breast cancer. **Material and Method:** A systematic review of the literature in the Pubmed and Scopus databases for the years 2010–2020 was performed. Keywords used were: “breast cancer”, “prognosis”, “dietary patterns”, “food”, “feed”, “diet”. Criteria for inclusion in the studies were English language and primary studies with a sample of women diagnosed with breast cancer. **Results:** 927 studies were initially recovered, of which 12 were included in the present systematic review. Of these, two referred to dietary groups. The rest concerned individual food groups: dairy, fish and shellfish, whole grains, fiber, phytoestrogens, soy, alcohol and tea. From the analysis of the studies, it seems that consumption of fish has a beneficial effect as it reduces the risk of additional breast cancer and mortality. It also appears that increased consumption of oats/muesli before breast cancer diagnosis is likely to reduce mortality, but increased consumption of rye bread after diagnosis increases breast cancer mortality. In addition, postmenopausal women who consume alcohol appear to have a higher risk of recurrence of the disease, while frequent consumption of green tea after diagnosis helps in better survival. **Conclusion:** Based on the literature it was found that diet affects the prognosis of breast cancer. Women who follow a better diet can improve their cancer progression.

Key-words: Breast cancer, prognosis, dietary habits, mediterranean diet.

✉ **Corresponding Author:** Anna Giannoutsou, Petrou Ralli & Agias Annis pol. 45 , GR-182 33 Ag. I. Rentis, Greece, Tel: (+30) 6986 612 743, e-mail: annagiannoutsou7@gmail.com

Βιβλιογραφία

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019, 69:7–34, doi: 10.3322/caac.21551
2. U.S. Breast Cancer Statistics | Breastcancer.org. Accessed October 17, 2020, https://www.breastcancer.org/symptoms/understand_bc/statistics?gclid=EAlaQobChMlvb7LhvnP5gIVgY2yCh1JwACfEAAYASAAEgJbevD_BwE.
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018, 68:394–424, doi: 10.3322/caac.21492
4. National Cancer Institute. Female Breast Cancer – Cancer Stat Facts. Accessed October 18, 2020, <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>
5. Meshkat M, Baghestani AR, Zayeri F, Khayamzadeh M, Akbari ME. Survival probability and prognostic factors of Iranian breast cancer patients using cure rate model. *Breast J* 2018, 24:1015–1018, doi: 10.1111/tbj.13120
6. Rock CL, Doyle C, Demark-Wahnefried W et al. Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors. *CA Cancer J Clin* 2012, 62:242–274, doi: 10.3322/caac.21142
7. Shaikh AA, Braakhuis AJ, Bishop KS. The Mediterranean Diet and Breast Cancer: A Personalised Approach. *Healthcare* (Basel) 2019 9, 7:104, doi: 10.3390/healthcare7030104.
8. Di Maso M, Maso LD, Augustin LSA, Puppo A, Falcini F, Stocco C et al. Adherence to the Mediterranean Diet and Mortality after Breast Cancer. *Nutrients* 2020 Nov 27, 12:3649, doi: 10.3390/nu12123649
9. George SM, Irwin ML, Smith AW et al. Postdiagnosis diet quality, the combination of diet quality and recreational physical activity, and prognosis after early-stage breast cancer. *Cancer Causes Control* 2011, 22:589–598, doi: 10.1007/s10552-011-9732-9
10. Andersen, Hansen, Thomsen, Christiansen, Dragsted, Olsen. Pre- and post-diagnostic intake of whole grain and dairy products and breast cancer prognosis: the Danish Diet, Cancer and Health cohort. *Breast Cancer Res Treat* 2020, 179:743–753, doi: 10.1007/s10549-019-05497-1

11. Khankari KN, Bradshaw TP, Steck E S, He K, Olshan F A. Dietary intake of fish, polyunsaturated fatty acids, and survival after breast cancer: A population-based follow-up study on Long Island, New York. *Cancer* 2015, 121:2244–2252, doi: 10.1002/cncr.29329
12. Patterson RE, Flatt SW, Newman VA et al. Marine fatty acid intake is associated with breast cancer prognosis. *J Nutr* 2011, 141:201–206, doi: 10.3945/jn.110.128777
13. Buck K, Zaineddin AK, Vrieling A et al. Estimated enterolignans, lignan-rich foods, and fibre in relation to survival after postmenopausal breast cancer. *Br J Cancer* 2011, 105:1151–1157, doi: 10.1038/bjc.2011.374
14. Swann R, Perkins KA, Velentzis LS et al. The DietCompLyf study: A prospective cohort study of breast cancer survival and phytoestrogen consumption. *Maturitas* 2013, 75:232–240, doi: 10.1016/j.maturitas.2013.03.018
15. Zhang YF, Kang H Bin, Li BL, Zhang RM. Positive effects of soy isoflavone food on survival of breast cancer patients in China. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2012, 13:479–482, doi: 10.7314/APJCP.2012.13.2.479
16. Caan BJ, Natarajan L, Parker B et al. Soy food consumption and breast cancer prognosis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011, 20:854–858, doi: 10.1158/1055-9965.EPI-10-1041
17. Larsen SB, Kroman N, Ibfelt EH, Christensen J, Tjønneland A, Dalton SO. Influence of metabolic indicators, smoking, alcohol and socioeconomic position on mortality after breast cancer. *Acta Oncol (Madr)* 2015, 54:780–788, doi: 10.3109/0284186X.2014.998774
18. Kwan ML, Chen WY, Flatt SW et al. Postdiagnosis alcohol consumption and breast cancer prognosis in the after breast cancer pooling project. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013, 22:32–41, doi: 10.1158/1055-9965.EPI-12-1022
19. Zhang JY, Liao YH, Lin Y et al. Effects of tea consumption and the interactions with lipids on breast cancer survival. *Breast Cancer Res Treat* 2019, 176:679–686, doi: 10.1007/s10549-019-05253-5
20. Barchitta M, Maugeri A, San Lio Maqnano R, Quattrocchi A, Degraffi F, Catalano F et al. The Effects of Diet and Dietary Interventions on the Quality of Life among Breast Cancer Survivors: A Cross-Sectional Analysis and a Systematic Review of Experimental Studies. *Cancers (Basel)* 2020, 12: 322, doi: 10.3390/cancers12020322
21. Haraldsdottir A, Torfadottir JE, Valdimarsdottir UA, Adami HO, Aspelund T, Tryggvadottir L et al. Dietary habits in adolescence and midlife and risk of breast cancer in older women. *PLoS ONE* 2018, 13:e0198017, doi: 10.1371/journal.pone.0198017
22. Witt MP, Christensen HJ, Schmidt BS, Dethlefsen C, Tjønneland A, Overvad K et al. Marine n-3 polyunsaturated fatty acids in adipose tissue and breast cancer risk: a case-cohort study from Denmark. *Cancer Causes Control* 2009, 20:1715–1721, doi: 10.1007/s10552-009-9423-y
23. Jaskulski S, Jung YA, Huebner M, Poschet G, Hell R, Hüsing A et al. Prognostic associations of circulating phytoestrogens and biomarker changes in long-term survivors of postmenopausal breast cancer. *Nutrition and Cancer* 2020, 72:1155–1169, doi: 10.1080/01635581.2019.1672762
24. Weigl J, Hauner H, Hauner D. Can Nutrition Lower the Risk of Recurrence in Breast Cancer? *Breast Care* 2018, 13:86–91, doi: 10.1159/000488718
25. 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, 11, doi: 10.3390/nu11071514
26. Bao PP, Zhao GM, Shu XO, Peng P, Cai H, Lu W et al. Modifiable lifestyle factors and triple-negative breast cancer survival: A population-based prospective study. *Epidemiology* 2015, 26:909–916, doi: 10.1097/EDE.0000000000000373
27. Inoue M, Tajima K, Mizutani M, Iwata H, Iwase T, Miura S et al. Regular consumption of green tea and the risk of breast cancer recurrence: follow-up study from the Hospital-based Epidemiologic Research Program at Aichi Cancer Center (HERPACC), Japan. *Cancer Lett* 2001, 167:175–82, doi: 10.1016/s0304-3835(01)00486-4