

Κλινική μελέτη

## Ο ρόλος της διατροφής και της παχυσαρκίας στον καρκίνο του μαστού και του γυναικείου γεννητικού συστήματος

**Μ. Ζαφράκας**  
**Θ. Αγοραστός**  
**Ι. Μπόντης**

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

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 είναι παράγοντας που σαφώς προφυλάσσει. Η επαρκής πρόσληψη φυλλικού οξέος ασκεί προστατευτική δράση στις γυναίκες που καταναλώνουν οινόπνευμα, ενώ αν και υπάρχουν ενδείξεις δεν έχει εδραιωθεί η προστατευτική δράση της μεσογειακής διατροφής, της βιταμίνης Α και των ρετινοειδών. Ασαφής παραμένει ο ρόλος των φυτοιστρογόνων και της ποσότητας λίπους στη διατροφή. Εδραιωμένοι παράγοντες κινδύνου για καρκίνο του ενδομητρίου είναι η παχυσαρκία, το μεταβολικό σύνδρομο, ο σακχαρώδης διαβήτης και η ελλιπής φυσική δραστηριότητα. Ως προς τις άλλες μορφές καρκίνου του γυναικείου γεννητικού συστήματος δεν υπάρχουν εδραιωμένοι διατροφικοί παράγοντες. Η καλύτερη συμβουλή που μπορεί να δοθεί σήμερα για μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου μαστού και καρκίνου του γυναικείου γεννητικού συστήματος είναι η μέτρια έως έντονη φυσική δραστηριότητα για 45-60min την ημέρα, για πέντε ή περισσότερες ημέρες την εβδομάδα, η ελαχιστοποίηση της αύξησης βάρους με το συνδυασμό του περιορισμού των θερμίδων και της τακτικής φυσικής δραστηριότητας, η πρόσληψη λαχανικών και τροφών με φυτικές ίνες, η μείωση της πρόσληψης ερυθρού κρέατος, κεκορεσμένου λίπους και γενικότερα λίπους ζωικής προέλευσης και ο περιορισμός των οινοπνευματωδών ποτών.

*Όροι ευρετηρίου: καρκίνος μαστού, καρκίνος γυναικείου γεννητικού συστήματος, διατροφή, παχυσαρκία, φυσική δραστηριότητα.*

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η πιθανή σχέση της διατροφής με τον καρκίνο αποτελεί το αντικείμενο μελέτης πολλών ερευνητικών ομάδων σε όλο τον κόσμο. Το είδος της διατροφής και η παχυσαρκία συνδέονται σαφέστατα με την εμφάνιση συγκεκριμένων κακοηθών νεοπλασιών και κατά συνέπεια, η σωστή διατροφή και η πρόληψη της παχυσαρκίας παίζουν σημαντικό ρόλο στην πρωτογενή πρόληψη του καρκίνου. Ως πρωτογενής πρόληψη ορίζεται η λήψη όλων εκείνων των μέτρων που μειώνουν την έκθεση ή αναστέλλουν τις συνέπειες από την έκθεση του ατόμου σε παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης μίας νόσου. Ο συσχετισμός των παραγόντων αυτών με την εμφάνιση του καρκίνου βασίζεται σε επιδημιολογικές μελέτες, χωρίς να υπάρχει πάντοτε σαφώς καθορισμένη σχέση αιτίου-αιτιατού.

Α΄ Μαιευτική-Γυναικολογική  
 Κλινική ΑΠΘ, Γενικό Νοσοκομείο  
 Παπαγεωργίου

Αλληλογραφία:  
 Δρ. Μ. Ζαφράκας  
 Α΄ Μαιευτική-Γυναικολογική  
 Κλινική ΑΠΘ, Γενικό Νοσοκομείο  
 Παπαγεωργίου, Περιφερειακή Οδός  
 Θεσσαλονίκης Ν. Ευκαρπία  
 56403 Θεσσαλονίκη  
 Τηλ.: 2310 693131  
 E-mail: mzafrakas@gmail.com  
 Κατατέθηκε: 30/08/07  
 Εγκρίθηκε: 15/12/07

**Πίνακας 1.** Διατροφή, παχυσαρκία και φυσική δραστηριότητα: Σχέση με τον καρκίνο μαστού, ενδομητρίου και ωοθηκών

Παράγοντας κινδύνου	Αύξηση κινδύνου	Μείωση κινδύνου
Παχυσαρκία	Ca μαστού, Ca ενδομητρίου, Ca ωοθηκών *	
Οινόπνευμα	Ca μαστού <sup>§</sup>	Ca ωοθηκών <sup>§§</sup>
Φυσική δραστηριότητα		Ca μαστού, ενδομητρίου, ωοθηκών
Λίπος διατροφής	Ca μαστού*, Ca ενδομητρίου*	
Φυτοοιστρογόνα		Ca μαστού*
Φυλλικό οξύ		Ca μαστού <sup>+</sup>
Μεσογειακή δίαιτα		Ca μαστού*, Ca ενδομητρίου*, Ca ωοθηκών*
Βιταμίνη Α – ρετινοειδή		Ca μαστού*

*\*Οχι σαφώς εδραιωμένη σχέση*  
*§ Αύξηση κινδύνου επί μέτριας έως υψηλής κατανάλωσης*  
*§§ Πιθανή μείωση κινδύνου επί ήπιας κατανάλωσης*  
*<sup>+</sup> Μείωση κινδύνου σε μέτρια έως υψηλή κατανάλωση οινοπνεύματος*

Επειδή τα νοσήματα του καρδιαγγειακού συστήματος αποτελούν την πρώτη αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας και στα δύο φύλα, τα μέτρα για την πρωτογενή πρόληψη του καρκίνου θα πρέπει να συμβαδίζουν και με τα μέτρα πρόληψης των νοσημάτων αυτών. Ο καρκίνος του μαστού μαζί με τις διάφορες μορφές του καρκίνου του γυναικείου γεννητικού συστήματος αποτελούν επιδημιολογικά πολύ σημαντικές νοσολογικές οντότητες σε παγκόσμια κλίμακα. Στις χώρες της Ευρώπης και της Βορείου Αμερικής, συμπεριλαμβανομένης και της χώρας μας, ο καρκίνος του μαστού αποτελεί τη συχνότερη μορφή κακοήθους νεοπλασίας στις γυναίκες και την πρώτη αιτία θανάτου από καρκίνο (με εξαίρεση τις ΗΠΑ, όπου την πρώτη θέση από άποψη θνησιμότητας - αν και δεύτερος σε συχνότητα - έχει καταλάβει τα τελευταία χρόνια ο καρκίνος των πνευμόνων, λόγω της ευρείας διάδοσης του καπνίσματος). Σε ό,τι αφορά στον καρκίνο του γυναικείου γεννητικού συστήματος, υπολογίζεται ότι ο καρκίνος του σώματος της μήτρας και ο καρκίνος των ωοθηκών κατέχουν αντίστοιχα την τέταρτη και έβδομη θέση από άποψη συχνότητας.

Ωστόσο, ως προς τη θνησιμότητα ο καρκίνος των ωοθηκών (τέταρτη θέση) προηγείται σε σχέση με τον καρκίνο του σώματος της μήτρας (έβδομη θέση), λόγω της ύπουλης κλινικής πορείας του πρώτου, η οποία δεν επιτρέπει τη διάγνωση παρά μόνο σε προχωρημένα στάδια<sup>1</sup>. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι στις χώρες του τρίτου κόσμου τη δεύτερη θέση, τόσο ως προς τη συχνότητα όσο και ως προς τη θνησιμότητα, εξακολουθεί να κατέχει ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας, κάτι που

δεν ισχύει πλέον στις ανεπτυγμένες χώρες, χάρη στην εφαρμογή του προληπτικού ελέγχου με το τεστ Παπανικολάου<sup>2</sup>.

Ο ρόλος της διατροφής, της παχυσαρκίας και της φυσικής δραστηριότητας στην αιτιοπαθογένεια του καρκίνου του μαστού, του ενδομητρίου και των ωοθηκών παρουσιάζονται συνοπτικά στον πίνακα 1.

### Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ ΣΤΗΝ ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Αν και η παθογένεια του καρκίνου του μαστού έχει διαφωτιστεί σε πολλά σημεία της, μία συγκεκριμένη αιτία που να δίνει το έναυσμα στη διαδικασία της καρκινογένεσης δεν έχει ακόμη βρεθεί. Έχει, ωστόσο, καθοριστεί μία σειρά από παράγοντες που είτε αυξάνουν, είτε μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού, ενώ υπάρχουν και παράγοντες των οποίων η σχέση με τον κίνδυνο αυτό δεν είναι σαφής.

Εδραιωμένοι παράγοντες που προκαλούν αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού είναι η ηλικία, διάφοροι ορμονικοί παράγοντες (πρώιμη εμμηναρχή, καθυστερημένη εμμηνόπαυση, ορμονική θεραπεία στην εμμηνόπαυση, μεγάλη ηλικία πρώτης τελειόμηνης κύησης), ατομικό ιστορικό καρκίνου μαστού ή ορισμένων μη διηθητικών ή και μη νεοπλασματικών βλαβών μετά από βιοψία μαστού, το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου μαστού και ωοθηκών, το κάπνισμα, η ιονίζουσα ακτινοβολία και σε σχέση με τη διατροφή η κατανάλωση οινοπνεύματος και η παχυσαρκία μετά

**Πίνακας 2.** Οδηγίες του 2006 της Αμερικανικής Εταιρείας για τον Καρκίνο (American Cancer Society -ACS) για τη Διατροφή και τη Φυσική Δραστηριότητα σε σχέση με τον Καρκίνο

Οδηγία	Προσδοκώμενο αποτέλεσμα
1. Περιορισμός παχυσαρκίας	Προστασία από Ca μαστού, Ca ενδομητρίου - πιθανώς και Ca ωοθηκών
2. Περιορισμός οινοπνεύματος	Προστασία από Ca μαστού
3. Ήπια κατανάλωση οινοπνεύματος	Πιθανή προστασία από Ca ωοθηκών
4. Φυσική δραστηριότητα*	Προστασία από Ca μαστού, Ca ενδομητρίου - πιθανώς και Ca ωοθηκών
5. Λήψη φυτικών τροφών**	Προστασία από Ca ενδομητρίου
6. Κατανάλωση γάλακτος	Πιθανή προστασία από Ca ωοθηκών

\*45-60min την ημέρα για τουλάχιστον πέντε ημέρες την εβδομάδα

\*\*Δίαιτα πλούσια σε λαχανικά, δημητριακά ολικής άλεσης και όσπρια

την εμμηνόπαυση. Παράγοντες των οποίων ο ρόλος στην εμφάνιση καρκίνου του μαστού αμφισβητείται είναι τα από του στόματος αντισυλληπτικά, η τεχνητή διακοπή της εγκυμοσύνης, διάφορες περιβαλλοντικές τοξίνες, η ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία, οι προθέσεις σιλικόνης, καθώς και η περιεκτικότητα της διατροφής σε λίπος και τα φυτοοιστρογόνα<sup>3</sup>. Παράγοντες που ασκούν προστατευτική δράση μειώνοντας τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού είναι ο θηλασμός, η προεκλαμψία, η φυσική δραστηριότητα και η άσκηση και ως προς τη διατροφή το φυλλικό οξύ σε μία υποομάδα γυναικών, ενώ αν και υπάρχουν ενδείξεις για προστατευτική δράση δεν έχει ακόμη εδραιωθεί ο προστατευτικός ρόλος της μεσογειακής διατροφής και της βιταμίνης Α και των ρετινοειδών<sup>3</sup>.

Μια σειρά μελετών έχει δείξει ότι η παχυσαρκία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού μετά την εμμηνόπαυση. Αυτό φαίνεται ότι οφείλεται στα υψηλότερα επίπεδα οιστρογόνων που παράγονται από την αρωματοποίηση των ανδρογόνων στο λιπώδη ιστό, καθώς και στην αντίσταση στην ινσουλίνη. Στις γυναίκες που έλαβαν ορμονική θεραπεία μετά την εμμηνόπαυση δεν παρατηρήθηκε αυτός ο αρνητικός συσχετισμός, πιθανότατα επειδή η επίδραση της παχυσαρκίας καλύφθηκε από τα μεγαλύτερα επίπεδα εξωγενών ορμονών. Σε γυναίκες που εμφάνισαν καρκίνο μαστού, η παχυσαρκία αυξάνει τον κίνδυνο υποτροπής της νόσου με τους ίδιους μηχανισμούς -αρωματοποίηση και αντίσταση στην ινσουλίνη<sup>4,12</sup>.

Σύμφωνα με μία σειρά επιδημιολογικών μελετών, η κατανάλωση οινοπνεύματος αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου μαστού. Ωστόσο, ο βιολογικός μηχανισμός που ευθύνεται γι' αυτή τη σχέση δεν έχει ακόμη διαλευκανθεί. Ο κίνδυνος είναι ιδιαίτερα αυξημένος σε γυναίκες που καταναλώνουν οινόπνευμα και προσλαμβάνουν χαμηλά επίπεδα φυλλικού οξέος<sup>13-24</sup>. Μια

πρόσφατη μετα-ανάλυση κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο συσχετισμός κατανάλωσης οινοπνεύματος και καρκίνου του μαστού μπορεί να οφείλεται στα επίπεδα των ενδογενών ορμονών<sup>25</sup>. Τα αποτελέσματα από μια μεγάλη μελέτη σε νοσηλεύτριες στις ΗΠΑ (Nurses' Health Study), σε 44.187 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες οδηγούν επίσης στο ίδιο συμπέρασμα<sup>26</sup>.

Από παλιά διατυπώθηκε η άποψη ότι η αυξημένη πρόσληψη λίπους με τη διατροφή αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Η άποψη αυτή στηρίχθηκε σε επιδημιολογικές μελέτες σε μετανάστριες, που έδειξαν ότι η μετανάστευση από χώρα με χαμηλό σε χώρα με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού οδήγησε τελικά σε αύξηση του κινδύνου στις επόμενες γενεές, οι οποίες προσαρμόστηκαν στις διατροφικές συνήθειες της νέας χώρας, ενώ παρατηρήθηκε και το αντίστροφο (μετανάστευση από χώρα με υψηλό σε χώρα με χαμηλό κίνδυνο ακολουθήθηκε από μείωση του κινδύνου). Η υψηλότερη συχνότητα της νόσου συνδέθηκε με το λεγόμενο «δυτικό τρόπο ζωής»<sup>27-32</sup>.

Ωστόσο, η άποψη αυτή έχει αποτελέσει αντικείμενο διχονομίας, προκαλώντας κατά καιρούς πολλές συζητήσεις στην επιστημονική κοινότητα. Το 2003, σε μία μετα-ανάλυση των μελετών που είχαν δημοσιευτεί μέχρι τότε, βρέθηκε ότι δεν υπάρχει συσχετισμός ανάμεσα στην ποσότητα λίπους που προσλαμβάνεται με τη διατροφή και στον κίνδυνο καρκίνου του μαστού<sup>33</sup>. Αυτό επιβεβαιώθηκε και σε μια μεγάλη πολυκεντρική μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2006, από την οποία φάνηκε ότι ακόμα και αν η πρόσληψη λίπους μειωθεί στο 20% του συνόλου των θερμίδων που προσλαμβάνονται, αυτή η παρέμβαση δεν έχει επίδραση στον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου μαστού σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες<sup>34</sup>. Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν 48.835 γυναίκες, 50-79 ετών, από 40 ερευνητικά κέντρα στις ΗΠΑ (19.541 γυναίκες προσελάμβαναν χαμηλή, ενώ 29.294 «κανονική»

ποσότητα λίπους). Η μελέτη διήρκεσε από το 1993 ως το 2005, η μέση διάρκεια παρακολούθησης (follow-up) ήταν 8,1 έτη και διαγνώστηκαν συνολικά 1.727 περιπτώσεις καρκίνου του μαστού<sup>34</sup>. Ωστόσο, πολλά ερωτήματα παρέμειναν ανοιχτά: α) Δεδομένου ότι το 70% των γυναικών που συμμετείχαν στη μελέτη ήταν παχύσαρκες, μήπως οι γυναίκες με φυσιολογικό βάρος σώματος μπορεί να ωφεληθούν από τον περιορισμό της πρόσληψης λίπους; β) Ο συνολικός χρόνος παρακολούθησης ήταν λίγο μεγαλύτερος από 8 έτη. Εάν ήταν μεγαλύτερος μήπως τα αποτελέσματα ήταν διαφορετικά; γ) Στη μελέτη συμμετείχαν μόνο γυναίκες στην εμμηνόπαυση. Μήπως τα αποτελέσματα θα ήταν διαφορετικά εάν ο περιορισμός του λίπους άρχιζε νωρίτερα, δηλαδή πριν την εμμηνόπαυση; δ) Οι γυναίκες δήλωναν από μόνες τους το τι έτρωγαν, χωρίς να υπάρχει ακριβής και καθημερινή καταγραφή των τροφών που καταλάβαιναν, ούτε και διαχωρισμός των λιπών σε κεκορεσμένα και ακόρεστα.

Το Μάρτιο του 2007, το θέμα επανήλθε προς συζήτηση με τη δημοσίευση μιας νέας μεγαλύτερης μελέτης από τις ΗΠΑ, η οποία σε αντίθεση με τις προαναφερθείσες δημοσιεύσεις έδειξε ότι η περιεκτικότητα της διατροφής σε λίπος σχετίζεται άμεσα με τον κίνδυνο εμφάνισης διηθητικού καρκίνου του μαστού σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Τα μεγάλα πλεονεκτήματα αυτής της εργασίας ήταν ο μεγαλύτερος αριθμός γυναικών (188.736 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και 3.501 περιπτώσεις διηθητικού καρκίνου του μαστού) και το ότι η καταγραφή του τι έτρωγε κάθε γυναίκα ήταν πιο ακριβής, αφού οι συμμετέχουσες απάντησαν σε ένα ερωτηματολόγιο 124 ερωτήσεων. Ωστόσο, τα κύρια μειονεκτήματα ήταν ότι ο μέσος χρόνος παρακολούθησης (follow-up) ήταν βραχύτερος (4,4 έτη) και δεν συμπεριλήφθηκαν και πάλι γυναίκες στην αναπαραγωγική ηλικία<sup>35</sup>.

Ένας άλλος αμφισβητούμενος διατροφικός παράγοντας ως προς την αιτιολογική του σχέση με τον καρκίνο του μαστού είναι τα φυτοοιστρογόνα. Τα φυτοοιστρογόνα είναι ουσίες που έχουν χημική δομή παρόμοια με τα οιστρογόνα και βρίσκονται σε ορισμένες τροφές φυτικής προέλευσης, κυρίως στα προϊόντα σόγιας. Τα φυτοοιστρογόνα συνδέονται με τους οιστρογονικούς υποδοχείς και είτε τους αποκλείουν, είτε τους ενεργοποιούν. Σε κλινικές μελέτες φάνηκε ότι τα φυτοοιστρογόνα αυξάνουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό σε ιστοτεμάχια που λήφθηκαν από φυσιολογικούς μαστούς, καθώς και τη μαστογραφική πυκνότητα, δημιουργώντας έτσι θεωρητικά ευνοϊκές συνθήκες για την έναρξη της καρκινογένεσης στο μαστό<sup>36-39</sup>. Από την άλλη μεριά, τα αποτελέσματα επιδημιολογικών μελετών είναι μικτά: Σε άλλες μελέτες φάνηκε ότι τα φυτοοιστρογόνα μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού, ενώ σε άλλες ότι δεν τον επηρεάζουν - σε καμιά πάντως μελέτη

δεν φάνηκε να τον αυξάνουν. Είναι ωστόσο πιθανό η μείωση του κινδύνου να οφείλεται στη γενικά πιο υγιεινή διατροφή, με μεγάλη περιεκτικότητα σε φρούτα και λαχανικά και όχι σε αυτή καθαυτή τη δράση των φυτοοιστρογόνων<sup>40-48</sup>.

Η μέτρια έως έντονη φυσική δραστηριότητα σχετίζεται αναμφισβήτητα με χαμηλό κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού - τόσο πριν όσο και μετά την εμμηνόπαυση. Αυτή η προστατευτική δράση αποδίδεται στους ανορθολογιστικούς κύκλους από την έντονη άσκηση στην αναπαραγωγική ηλικία και στη διατήρηση χαμηλού δείκτη μάζας σώματος, τόσο πριν, όσο και μετά την εμμηνόπαυση<sup>49-50</sup>.

Όπως αναφέρθηκε, η επαρκής πρόσληψη φυλλικού οξέος μπορεί να προστατεύσει από τον αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού που δημιουργεί η μέτρια έως υψηλή κατανάλωση οινοπνεύματος. Αυτό επιβεβαιώθηκε και από μία πρόσφατη μετα-ανάλυση μελετών από το 1966 ως το 2006, στις οποίες συμμετείχαν συνολικά περισσότερες από 300.000 γυναίκες (8 προοπτικές και 3 μελέτες σειράς ασθενών με ομάδα ελέγχου). Η μετα-ανάλυση αυτή κατέληξε από την άλλη μεριά στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχει ευρύτερη σχέση ανάμεσα στη λήψη φυλλικού οξέος και στον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού<sup>51</sup>.

Διάφορες μελέτες έδειξαν ότι η λεγόμενη «μεσογειακή διατροφή» σχετίζεται με υψηλό μέσο όρο ζωής και μειωμένη συχνότητα καρκίνου μαστού<sup>52-54</sup>. Ωστόσο, ο προστατευτικός ρόλος της ως προς τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού δεν θεωρείται σαφώς εδραιωμένος, αφού η μεσογειακή διατροφή έχει πολλά συστατικά, γεγονός που καθιστά δύσκολη την ανάλυση καθενός ξεχωριστά, ενώ δεν υπάρχουν ακόμα επαρκή δημοσιευμένα αποτελέσματα από μεγάλες προοπτικές μελέτες, όπως συμβαίνει με άλλους διατροφικούς παράγοντες σε σχέση με τον καρκίνο του μαστού.

Διάφορες κλινικές και εργαστηριακές μελέτες έδειξαν ότι η βιταμίνη Α και γενικότερα τα ρετινοειδή, πιθανότατα προστατεύουν από την εμφάνιση καρκίνου του μαστού. Παρόλα αυτά, μια σειρά από μελέτες για χημειοπροφύλαξη από καρκίνο του μαστού, κατά τις οποίες χορηγήθηκαν ρετινοειδή με σκοπό τη μείωση της εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε γυναίκες υψηλού κινδύνου, απέτυχαν να καταδείξουν μείωση της συχνότητας του καρκίνου του μαστού σε αυτές τις γυναίκες. Το ίδιο ισχύει και για άλλες ουσίες που δοκιμάστηκαν στις μελέτες χημειοπροφύλαξης, όπως τα ανάλογα βιταμινών C, D και E και το σεληνίο<sup>55</sup>.

Συμπερασματικά, οι μόνοι εδραιωμένοι παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού είναι η παχύσαρκια και η μέτρια ως υψηλή κατανάλωση οινοπνεύματος, ενώ ο μόνος παράγοντας που σαφώς προφυλάσσει είναι η φυσική δραστηριότητα. Έτσι,

σύμφωνα με τις οδηγίες που εξέδωσε η Αμερικανική Εταιρεία για τον Καρκίνο (American Cancer Society - ACS) πρόσφατα (φθινόπωρο 2006) «επί του παρόντος η καλύτερη συμβουλή που μπορεί να δοθεί για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού είναι η μέτρια έως έντονη φυσική δραστηριότητα για 45-60min την ημέρα για πέντε ή περισσότερες ημέρες την εβδομάδα, η ελαχιστοποίηση της αύξησης βάρους με το συνδυασμό του περιορισμού των θερμίδων και της τακτικής φυσικής δραστηριότητας και η αποφυγή ή ο περιορισμός των οινοπνευματωδών ποτών»<sup>56</sup>. Οι οδηγίες της ACS για τη διατροφή και τη φυσική δραστηριότητα για την πρόληψη του καρκίνου παρουσιάζονται συνοπτικά στον πίνακα 2.

### Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ ΣΤΗΝ ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΓΥΝΑΙΚΕΙΟΥ ΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Στα ανεπτυγμένα κράτη, συμπεριλαμβανομένης και της χώρας μας, το σώμα της μήτρας αποτελεί τη συχνότερη εντόπιση καρκίνου στο γεννητικό σύστημα της γυναίκας. Ο καρκίνος του ενδομητρίου αποτελεί περισσότερο από το 95% των κακοηθών νεοπλασιών του σώματος της μήτρας και διακρίνεται σε δύο τύπους: Ο τύπος I συνδέεται αιτιολογικά με την υπερπλασία του ενδομητρίου και τη δράση των οιστρογόνων και αποτελεί περισσότερο από το 90% των περιπτώσεων, ενώ ο τύπος II συνδέεται με ατροφία του ενδομητρίου και η αιτιοπαθογένειά του είναι εν πολλοίς άγνωστη<sup>57-59</sup>.

Εδραιωμένοι παράγοντες κινδύνου για τον καρκίνο του ενδομητρίου, ιδιαίτερα τον τύπο I, θεωρούνται η γνωστή υπερπλασία του ενδομητρίου με ατυπία, η λήψη οιστρογόνων χωρίς την παράλληλη λήψη προγεσταγόνων για μεγάλο χρονικό διάστημα, το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, μία μεγάλη χρονική περίοδος με αιμόρροια σχετιζόμενη με την εμμηνόρροια (μηνομητρορραγίες, υπερμηνόρροια, ενδιάμεσες μητρορραγίες), η ατομία, το ιστορικό καρκίνου του μαστού, υψηλές συγκεντρώσεις οιστρογόνων στον ορό του αίματος (μεταξύ άλλων σε όγκους που παράγουν και εκκρίνουν οιστρογόνα και ανδρογόνα), η θεραπεία με ταμοξιφαίνη, το σύνδρομο κληρονομικού καρκίνου του παχέος εντέρου μη σχετιζόμενου με πολυποδίαση (Hereditary Non-Polyposis Colon Cancer – HNPCC Syndrome) ή σύνδρομο Lynch και από τους παράγοντες που σχετίζονται με τη διατροφή η παχυσαρκία, το μεταβολικό σύνδρομο, ο σακχαρώδης διαβήτης και η ελλιπής φυσική δραστηριότητα<sup>57-59</sup>.

Η σχέση μεταξύ παχυσαρκίας και καρκίνου ενδομητρίου (τύπου I) είναι πολύ καλά εδραιωμένη. Πριν από την εμμηνόπαυση ο αυξημένος κίνδυνος αποδίδεται στην αντίσταση στην ινσουλίνη, στην αύξηση των

ωοθηκικών ανδρογόνων, στην ανωοθυλακιορρηξία και στη χρόνια ανεπάρκεια προγεστερόνης, ενώ μετά την εμμηνόπαυση ο αυξημένος κίνδυνος αποδίδεται πρωτίτως στη μετατροπή των ανδρογόνων σε οιστρογόνα στο λιπώδη ιστό -κυρίως της ανδροστενδιόνης σε οιστρογόνη<sup>50-57</sup>.

Με βάση στοιχεία από επιστημονικές μελέτες, η φυσική δραστηριότητα επηρεάζει το επίπεδο των ενδογενών ορμονών. Όσο υψηλότερο είναι το επίπεδο της φυσικής δραστηριότητας, τόσο μειώνεται και ο κίνδυνος καρκίνου του ενδομητρίου. Η πρόσληψη λαχανικών και τροφών με φυτικές ίνες πιθανότατα μειώνει τον κίνδυνο. Η πρόσληψη ερυθρού κρέατος, κεκορεσμένου λίπους και γενικότερα λίπους ζωικής προέλευσης πιθανότατα αυξάνει τον κίνδυνο<sup>47</sup>.

Έτσι, με βάση τις πρόσφατες οδηγίες της Αμερικανικής Εταιρείας για τον Καρκίνο (American Cancer Society -ACS) «επί του παρόντος, η καλύτερη συμβουλή για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του ενδομητρίου είναι η διατήρηση φυσιολογικού βάρους μέσω σωστής διαίτας και τακτικής σωματικής άσκησης και η κατανάλωση κυρίως φυτικών τροφών». Η διαίτα θα πρέπει να είναι πλούσια σε λαχανικά, δημητριακά ολικής άλεσης και όσπρια<sup>56</sup>.

Οι ωοθήκες αποτελούν σήμερα στις ανεπτυγμένες χώρες τη δεύτερη συχνότερη εντόπιση κακοήθους νεοπλασίας στο γυναικείο γεννητικό σύστημα. Ωστόσο, όπως ήδη τονίσαμε παραπάνω, ο καρκίνος των ωοθηκών αποτελεί την πρώτη αιτία θανάτου από όλες τις μορφές καρκίνου του γυναικείου γεννητικού συστήματος. Εδραιωμένοι παράγοντες κινδύνου για τον καρκίνο των ωοθηκών θεωρούνται η ηλικία, το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου ωοθηκών και καρκίνου μαστού, η υπογονιμότητα, η ορμονική θεραπεία στην εμμηνόπαυση και πιθανώς η παχυσαρκία. Ο κίνδυνος για καρκίνο ωοθηκών μειώνεται όσο αυξάνεται ο αριθμός τοκετών, ενώ προστατευτική δράση ασκούν επίσης ο θηλασμός, τα από του στόματος αντισυλληπτικά, η υστερεκτομή άνευ των εξαρτημάτων και η απολίνωση των σαλπίγγων<sup>60-68</sup>.

Η παχυσαρκία μπορεί να σχετίζεται με μέτρια αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου των ωοθηκών, αν και υπάρχουν και αντικρουόμενα αποτελέσματα. Οι κύριοι μηχανισμοί που έχουν προταθεί για αυτή την αύξηση είναι η μετατροπή των ανδρογόνων σε οιστρογόνα στο λιπώδη ιστό και η σχετική αντίσταση στην ινσουλίνη. Σε τέσσερις μελέτες βρέθηκε ότι η παχυσαρκία αυξάνει τον κίνδυνο για καρκίνο ωοθηκών κατά 20-40%<sup>69-71</sup>, ενώ σε άλλες πέντε η αύξηση του κινδύνου δεν ήταν στατιστικά σημαντική<sup>73-77</sup>.

Σε τρεις μελέτες δεν βρέθηκε κανένας συσχετισμός<sup>78-80</sup>, ενώ σε δύο φάνηκε ότι η παχυσαρκία μειώνει τον κίνδυνο καρκίνου των ωοθηκών<sup>81-82</sup>.

Σύμφωνα με τις οδηγίες που εξέδωσε η Αμερικανική

νική Εταιρεία για τον Καρκίνο (American Cancer Society - ACS) το 2006 «ο ρόλος της παχυσαρξίας και της φυσικής δραστηριότητας στην αιτιοπαθογένεια του καρκίνου των ωοθηκών δεν έχει ξεκαθαριστεί και επί του παρόντος δεν υπάρχουν εδραιωμένοι διατροφικοί παράγοντες» (πίνακας 2). Από την ανάλυση 12 μελετών στις ΗΠΑ και σε μία μεγάλη ευρωπαϊκή μελέτη (European Investigation into Cancer and Nutrition - EPIC) δεν βρέθηκε συσχετισμός ανάμεσα στην περιεκτικότητα της διατροφής σε φρούτα και λαχανικά και στον καρκίνο των ωοθηκών. Ως προς τα γαλακτομικά προϊόντα, από την ανάλυση 12 μελετών στις ΗΠΑ δεν βρέθηκε συσχετισμός με τον καρκίνο των ωοθηκών, αλλά μία μελέτη έδειξε μικρή μείωση του κινδύνου με την κατανάλωση 3-4 ποτηριών γάλα την ημέρα. Αντίθετα, η κατανάλωση μέτριας ποσότητας οινόπνευματος μπορεί να μειώνει τον κίνδυνο<sup>56,83</sup>.

Σε ό,τι αφορά τέλος τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, του αιδοίου και του κόλπου, η αιτιολογική σχέση του ιού των θηλωμάτων του ανθρώπου (Human Papilloma Virus - HPV) με αυτές τις μορφές καρκίνου έχει σήμερα πλέον εδραιωθεί. Έτσι, δεν είναι δυνατόν να δοθούν συγκεκριμένες διατροφικές οδηγίες για την πρόληψη αυτών των μορφών καρκίνου. Από την άλλη μεριά, θα πρέπει γενικώς να υποστηρίζεται η πρόληψη της παχυσαρξίας, ώστε να προβλεφθούν οι πιθανές επιπλοκές κατά τη θεραπευτική αντιμετώπιση αυτών των μορφών καρκίνου και του καρκίνου του γυναικείου γεννητικού συστήματος γενικότερα. Όπως είναι γνωστό, η παχυσαρξία αυξάνει τον κίνδυνο μιας σειράς περιεγχειρητικών επιπλοκών, καθώς και επιπλοκών κατά τη λήψη κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας και την εφαρμογή ακτινοθεραπείας: αυξημένος κίνδυνος επιπλοκών αναισθησίας, λόγω της επιβάρυνσης του καρδιαγγειακού συστήματος, δυσχερής χειρουργική εξαίρεση - ιδιαίτερα κατά την πραγματοποίηση λαπαροσκοπικής - δυσχερής μετεγχειρητική κινητοποίηση, διαταραχές επούλωσης -διάνοιξη και διάσπαση τραύματος, αυξημένος κίνδυνος λοιμώξεων και θρομβοεμβολικών επεισοδίων.

### Summary

**Zafrakas M, Agorastos Th, Bontis J**

**The role of nutrition and obesity in breast and female genital cancer prevention**

**Helen Obstet Gynecol 20(1):48-57, 2008**

The only firmly established risk factors for breast cancer to date are obesity and moderate-to-high alcohol intake, while physical activity is clearly a protective factor. Adequate folic acid intake prevents breast cancer in women consuming alcohol; despite some existing evidence, a protective effect of Mediterranean diet,

vitamin A and retinoids has not been established. The roles of phytoestrogens and fat intake remain unclear. Established risk factors for endometrial cancer include obesity, metabolic syndrome, diabetes mellitus, and lack of physical activity. There are no established nutritional risk factors for female genital cancer in other sites. At the present time, the best advice in order to reduce the risk for breast and female genital cancer is moderate to vigorous physical activity for 45-60min a day, for five or more days a week, minimal weight gain by caloric restriction and regular physical activity, consumption of vegetable and plant-fiber containing food, reduction of red meat, saturated and generally animal fat intake, and limitation of alcoholic beverage consumption.

**Key words:** breast cancer, female genital cancer, diet, obesity, physical activity.

### BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, Thun MJ. Cancer Statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006; 56:106-130.
2. Parkin DM, Bray F, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics 2002; *CA Cancer J Clin* 2005; 49:33-64.
3. Ζαφράκας Μ, Μπόντης Ι. Καρκίνος του Μαστού: Παράγοντες Κινδύνου και Πρωτογενής Πρόληψη. *Ελληνική Μαιευτική και Γυναικολογία* 2005; 17:23-36.
4. Carmichael AR, Bates T. Obesity and breast cancer: a review of the literature. *Breast* 2004; 13:85-92.
5. Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B, Willett WC, Hankinson SE. Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. *JAMA* 2006; 296:193-201.
6. Feigelson HS, Patel AV, Teras LR, Gansler T, Thun MJ, Calle EE. Adult weight gain and histopathologic characteristics of breast cancer among postmenopausal women. *Cancer* 2006; 107:12-21.
7. Morimoto LM, White E, Chen Z, Chlebowski RT, Hays J, Kuller L, Lopez AM, Manson J, Margolis KL, Muti PC, Stefanick ML, McTiernan A. Obesity, body size, and risk of postmenopausal breast cancer: the Women's Health Initiative (United States). *Cancer Cause Control* 2002; 13:741-751.
8. Radimer KL, Ballard-Barbash R, Miller JS, Fay MP, Schatzkin A, Troiano R, Kreger BE, Splansky GL. Weight change and the risk of late-onset breast cancer in the original Framingham cohort. *Nutr Cancer* 2004; 49:7-13.
9. Swerdlow AJ, De Stavola BL, Floderus B, Holm NV, Kaprio J, Verkasalo PK, Mack T. Risk factors for breast cancer at young ages in twins: an international

- population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1238-1246.
10. Stephenson GD, Rose DP. Breast cancer and obesity: an update. *Nutr Cancer* 2003; 45:1-16.
  11. Trentham-Dietz A, Newcomb PA, Egan KM, Titus-Ernstoff L, Baron JA, Storer BE, Stampfer M, Willett WC. Weight change and risk of postmenopausal breast cancer (United States). *Cancer Cause Control* 2000; 11:533-542.
  12. van den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun SS, Adami HO, Beeson L, Folsom AR, Fräser G, Goldbohm RA, Graham S, Kushi L, Marshall JR, Miller AB, Rohan T, Smith-Warner SA, Speizer FE, Willett WC, Wolk A, Hunter DJ. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 2000; 152:514-527.
  13. Baglietto L, English DR, Gertig DM, Hoper JL, Giles GG. Does dietary folate intake modify effect of alcohol consumption on breast cancer risk? Prospective cohort study. *BMJ* 2005; 331:807.
  14. Feigelson HS, Jonas CR, Robertson AS, McCullough ML, Thun MJ, Calle EE. Alcohol, folate, methionine, and risk of incident breast cancer in the American Cancer Society Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. *Cancer Epidem Biomar* 2003; 12:161-164.
  15. Ferraroni M, Decarli A, Franceschi S, La Vecchia C. Alcohol consumption and risk of breast cancer: a multicentre Italian case-control study. *Eur J Cancer* 1998; 34:1403-1409.
  16. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, Rohan T, Calle EE, Heath CW Jr, et al. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Alcohol, tobacco and breast cancer-collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer* 2002; 87:1234-1245.
  17. Holmberg L, Baron JA, Byers T, Wolk A, Ohlander EM, Zack M, Adami HO. Alcohol intake and breast cancer risk: effect of exposure from 15 years of age. *Cancer Epidem Biomar* 1995; 4:843-847.
  18. Longnecker MP. Alcoholic beverage consumption in relation to risk of breast cancer: meta-analysis and review. *Cancer Cause Control* 1994; 5:73-82.
  19. Rohan TE, Jain MG, Howe GR, Miller AB. Dietary folate consumption and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:266-269.
  20. Rosenberg L, Metzger LS, Palmer JR. Alcohol consumption and risk of breast cancer: A review of the epidemiologic evidence. *Epidemiol Rev* 1993; 15:133-144.
  21. Sellers TA, Kushi LH, Cerhan JR, Vierkant RA, Gapstur SM, Vachon CM, Olson JE, Therneau TM, Folsom AR. Dietary folate intake, alcohol, and risk of breast cancer in a prospective study of postmenopausal women. *Epidemiology* 2001; 12:420-428.
  22. Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, van den Brandt PA, Folsom AR, Goldbohm RA, Graham S, Holmberg L, Howe GR, Marshall JR, Miller AB, Potter JD, Speizer FE, Willett WC, Wolk A, Hunter DJ. Alcohol and breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies. *JAMA* 1998; 279:535-540.
  23. Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Eosner BA, Hennekens CH, Speizer FE. Moderate alcohol consumption and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1987; 316:1174-1180.
  24. Zhang S, Hunter DJ, Hankinson SE, Giovannucci EL, Rosner BA, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC. A prospective study of folate intake and the risk of breast cancer. *JAMA* 1999; 281:1632-1637.
  25. Singletary KW, Gapstur SM. Alcohol and breast cancer: review of epidemiologic and experimental evidence and potential mechanisms. *JAMA* 2001; 286:2143-2151.
  26. Chen WY, Colditz GA, Rosner B, Hankinson SE, Hunter DJ, Manson JE, Stampfer MJ, Willett WC, Speizer FE. Use of postmenopausal hormones, alcohol, and-risk for invasive breast cancer. *Ann Intern Med* 2002; 137:798-804.
  27. Dunn JE. Breast cancer among American Japanese in the San Francisco Bay area. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1977; 47:157-160.
  28. Kelsey JL, Horn-Ross PL. Breast cancer: Magnitude of the problem and descriptive epidemiology. *Epidemiol Rev* 1993; 15:7-16.
  29. Kliever EV, Smith KR. Breast cancer mortality among immigrants in Australia and Canada. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:1154-1161.
  30. McMichael AJ, Giles GG. Cancer in migrants to Australia: Extending the descriptive epidemiological data. *Cancer Res* 1988. 48:751-756.
  31. Parkin DM. Cancer of the breast, endometrium and ovary: geographic correlations. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25:1917-1925.
  32. Ziegler RG, Hoover RN, Pike MC, Hildesheim A, Nomura AMY, West DW, Wu-Williams AH, Kolonel LN, Horn-Ross PL, Rosenthal JF, Hyer MB. Migration patterns and breast cancer risk in Asian-American women. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:1819-1827.
  33. Boyd NF, Stone J, Vogt KN, Connelly BS, Martin LJ, Minkin S. Dietary fat and breast cancer risk re-

- visited: a meta-analysis of the published literature *Br J Cancer* 2003; 89:1672-1685.
34. 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; 295:629-642.
  35. Thiebaut AC, Kipnis V, Chang SC, Subar AF, Thompson FE, Rosenberg PS, Hollenbeck AR, Leitzmann M, Schatzkin A. 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.
  36. Atkinson C, Bingham SA. Mammographic breast density as a biomarker of effects of isoflavones on the female breast. *Breast Cancer Res* 2002; 4:1-4.
  37. Jakes RW, Duffy SW, Ng FC, Gao F, Ng EH, Seow A, Lee HP, Yu MC. Mammographic parenchymal patterns and self-reported soy intake in Singapore Chinese women. *Cancer Epidem Biomar* 2002; 11:608-613.
  38. McMichael-Phillips DF, Harding C, Morton M, Roberts SA, Howell A, Pøtten CS, Bundred NH. Effects of soy-protein supplementation on epithelial proliferation in the histologically normal human breast. *Am J Clin Nutr* 1998; 68:1431S-1435S
  39. Maskarinec G, Meng L. An investigation of soy intake and mammographic characteristics in Hawaii. *Breast Cancer Research* 2001; 3:134-141.
  40. Adiercreutz H. Phytoestrogens and breast cancer. *J Steroid Biochem* 2003; 83:113-118.
  41. Den Tonkelaar I, Keinan-Boker L, Veer PV, Arts CJ, Adiercreutz H, Thijssen JH, Peeters PH. Urinary phytoestrogens and postmenopausal breast cancer risk. *Cancer Epidem Biomar* 2001; 10:223-228.
  42. Hulten K, Winkvist A, Lenner P, Johansson R, Adiercreutz H, Hallmans G. An incident case-referent study on plasma enterolactone and breast cancer risk. *Eur J Nutr* 2002; 41:168-176.
  43. Lamartiniere CA. Protection against breast cancer with genistein: a component of soy. *Am J Clinical Nutrition* 2000; 71:1705S-1707S.
  44. McCann SE, Muti P, Vito D, Edge SB, Trevisan M, Freudenheim JL. Dietary lignan intakes and risk of pre-and postmenopausal breast cancer. *Int J Cancer* 2004; 111:440-443.
  45. Rice S, Whitehead SA. Phytoestrogens and breast cancer-promoters or protectors? *Endocr-Relat Cancer* 2006; 13:995-1015
  46. Shu XO, Jin F, Dai Q, Wen W, Potter JD, Kushi LH, Ruan Z, Gao YT, Zheng W. Soyfood intake during adolescence and subsequent risk of breast cancer among Chinese women. *Cancer Epidem Biomar* 2001; 10:483-488.
  47. Yamamoto S, Sobue T, Kobayashi M, Sasaki S, Tsugane S. Soy, isoflavones, and breast cancer risk in Japan. *J Natl Cancer Inst* 2003; 17:1881-1882.
  48. Ziegler RG. Phytoestrogens and breast cancer. *Am J Clin Nutr* 2004; 79:183-184.
  49. Friedenreich CM, Rohan TE. A review of physical activity and breast cancer. *Epidemiology* 1995; 6:311-317.
  50. Vainio H, Bianchini F, eds. In: *Weight control and physical activity*, vol. 6. Lyon (France): IARC Press 2002.
  51. Larsson SC, Giovannucci E, Wolk A. Folate and risk of breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2007; 99:64-76
  52. Martin-Moreno JM, Willett WC, Gorgojo, Banegas JR, Rodriguez-Artalejo F, Fernandez-Rodriguez JC, Maisonneuve P, Boyle P. Dietary fat, olive oil intake and breast cancer risk. *Int J Cancer* 1994; 58:774-780.
  53. Trichopoulou A, Katsouyanni K, Stuver S, Tzala L, Gnardellis C, Rimm E, Trichopoulos D. Consumption of olive oil and specific food groups in relation to breast cancer risk in Greece. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:110-116.
  54. Trichopoulou A, Lagiou P, Kuper H, Trichopoulos D. Cancer and Mediterranean dietary traditions. *Cancer Epidem Biomar* 2000; 9:869-873.
  55. Dunn BK, Johnson KA, Ford LG. *Breast Cancer Chemoprevention*. In: *Advanced Therapy of Breast Disease*. Second Edition. Singletary, Robb, Hortobagyi (eds). BC Decker Inc. Hamilton, London 2004; p. 120-149.
  56. Kushi LH, Byers T, Doyle C, Bandera EV, McCullough M, Gansler T, Andrews KS, Thun MJ, and The American Cancer Society 2006 Nutrition and Physical Activity. *Guidelines Advisory Committee. Reducing the Risk of Cancer With Healthy Food Choices and Physical Activity* *CA Cancer J Clin* 2006; 56:254-281



57. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. *Lancet* 2005; 366:491-505.
58. Kommission Uterus der AGO. Endometrium Karzinom. In: State of the Art 2006 -Aktuelle Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Oncologie. Kaufmann M, Beckmann MW, Emons G, Dali P, Ebert AD, Hantschmann P, von Minckwitz G, Schmalfeld B, (eds). W Zuckschwerdt. München, Wien, New York, 2006; p. 179-195.
59. Pike MC, Pearce CL, Wu AH. Prevention of cancers of the breast, endometrium and ovary. *Oncogene* 2004; 23:6379-6391.
60. Adami HO, Hsieh CC, Lambe M, Trichopoulos D, Leon D, Persson I, Ekblom A, Janson PO. Parity, age at first childbirth, and risk of ovarian cancer. *Lancet* 1994; 344:1250-1254.
61. Banks E, Beral V, Reeves G. The epidemiology of epithelial ovarian cancer: a review. *Int J Gynecol Cancer* 1997; 7:425-438.
62. Cooper GS, Schildkraut JM, Whittemore AS, Marchbanks PA. Pregnancy recency and risk of ovarian cancer. *Cancer Causes Control* 1999; 10:397-402.
63. Riman T, Dickman PW, Nilsson S, Correia N, Nordlinder H, Magnusson CM, Weiderpass E, Persson IR. Hormone replacement therapy and the risk of invasive epithelial ovarian cancer in Swedish women. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:497-504.
64. Risch HA. Hormonal etiology of epithelial ovarian cancer, with a hypothesis concerning the role of androgens and progesterone. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:1774-1786.
65. Titus-Ernstoff L, Perez K, Cramer DW, Harlow BL, Baron JA, Greenberg ER. Menstrual and reproductive factors in relation to ovarian cancer risk. *Br J Cancer* 2001; 84:714-721.
66. Weiss NS, Cook LS, Farrow DC, Rosenblatt KA. Ovarian cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni FJ, editors. *Cancer epidemiology and prevention*. New York: Oxford University Press 1996; p. 1040-1057.
67. Whiteman DC, Siskind V, Purdie DM, Green AC. Timing of pregnancy and the risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12:42-46.
68. Whittemore AS, Harris R, Itnyre J. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. II. Invasive epithelial ovarian cancers in white women. Collaborative Ovarian Cancer Group. *Am J Epidemiol* 1992; 136:1184-1203.
69. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003; 348:1625-1638.
70. Purdie DM, Bain CJ, Webb PM, Whiteman DC, Pirozzo S, Green AC. Body size and ovarian cancer: case-control study and systematic review (Australia). *Cancer Causes Control* 2001; 12:855-863.
71. Rodriguez C, Calle EE, Fakhrabadi-Shokoohi D, Jacobs EJ, Thun MJ. Body mass index, height, and the risk of ovarian cancer mortality in a prospective cohort of postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers* 2002; 11:822-828.
72. Wolk A, Gridley G, Svensson M, Nyren O, McLaughlin JK, Fraumeni JF, Adam HO. A prospective study of obesity and cancer risk (Sweden). *Cancer Cause Control* 2001; 12:13-21.855-863.
73. Beard CM, Hartmann LC, Atkinson EJ, O'Brien PC, Malkasian GD, Keeney GL, Melton LJ 3rd. The epidemiology of ovarian cancer: a population-based study in Olmsted County, Minnesota, 1935-1991. *Ann Epidemiol* 2000; 10:14-23.
74. Dal Maso L, Franceschi S, Negri E, Conti E, Montella M, Vaccarella-S, Canzonieri V, Parazzini F, La Vecchia C. Body size indices at different ages and epithelial ovarian cancer risk. *Eur J Cancer* 2002; 38:1769-1774.
75. Fairfield KM, Willett WC, Rosner BA, Manson JE, Speizer FE, Hankinson SE. Obesity, weight gain, and ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2002; 100:288-296.
76. Kuper H, Cramer DW, Titus-Ernstoff L. Risk of ovarian cancer in the United States in relation to anthropometric measures: does the association depend on menopausal status? *Cancer Cause Control* 2002; 13:455-463
77. Mink PJ, Folsom AR, Sellers TA, Kushi LH. Physical activity, waist-to-hip ratio, and other risk factors for ovarian cancer: a follow-up study of older women. *Epidemiology* 1996; 7:38-45.
78. Anderson JP, Ross JA, Folsom AR. Anthropometric variables, physical activity, and incidence of ovarian cancer: the Iowa Women's Health Study. *Cancer* 2004; 100:1515-1521.
79. Engeland A, Tretli S, Bjorge T. Height, body mass index, and ovarian cancer: a follow-up of 1.1 million Norwegian women. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:1244-1248.
80. Parazzini F, Moroni S, La Vecchia C, Negri E, dal Pino D, Bolis G. Ovarian cancer risk and history of selected medical conditions linked with female hormones.-*Eur J Cancer* 1997; 33:1634-1637.
81. Lubin F, Chetrit A, Freedman LS, Alfandary E, Fishier Y, Nitzan H, Zultan A, Modan B. Body mass index at age 18 years and during adult life and ovar-

- ian cancer risk. *Am J Epidemiol* 2003; 157:113-120.
82. Lukanova A, Toniolo P, Lundin E, Micheli A, Akhmedkhanov A, Muti P, Zeleniuch-Jacquotte A, Biessy C, Lenner P, Krogh V, Berrino F, Hallmans G, Riboli E, Kaaks R. Body mass index in relation to ovarian cancer: a multi-centre nested case-control study. *Int J Cancer* 2002; 99:603-608.
83. Koushik A, Hunter DJ, Spiegelman D, Anderson KE, Arslan AA, Beeson WL, van den Brandt PA,

Buring JE, Cerhan JR, Colditz GA, Fraser GE, Freudenheim JL, Genkinger JM, Goldbohm RA, Hankinson SE, Koenig KL, Larsson SC, Leitzmann M, McCullough ML, Miller AB, Patel A, Rohan TE, Schatzkin A, Smit E, Willett WC, Wolk A, Zhang SM, Smith-Warner SA. Fruits and vegetables and ovarian cancer risk in a pooled analysis of 12 cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers* 2005; 14:2160-2167.