

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA
CORSO DI LAUREA IN INFERMIERISTICA

TESI DI LAUREA

L'ALIMENTAZIONE COME FATTORE
PREVENTIVO DEL TUMORE AL SENO: LA
RESPONSABILITA' EDUCATIVA
DELL'INFERMIERE

Relatore: Prof. VINCENZO BALDO

Laurendo: SILVIA LAGO

Anno accademico: 2014 - 2015

Deposito di copia della tesi per i servizi del Sistema Bibliotecario di Ateneo

Il/la sottoscritto/a SILVIA LAGO nato/a a PADOVA
il 17/12/1992 residente a PADOVA tel. 348-0473225
e-mail sil_-_@hotmail.it matricola 1050762
laureato/a presso la Scuola di Medicina e chirurgia, Corso di laurea in Infermieristica,
autorizza la segreteria a consegnare presso la biblioteca medica
"Vincenzo Pinali" copia elettronica della propria tesi in formato PDF.

Tipologia della tesi consegnata

- Laurea Triennale

Anno Accademico 2014-2015 Data della tesi 10/11/2015

Titolo della tesi l'alimentazione come fattore preventivo del tumore al seno: la responsabilità
educativa dell'infermiere

Parole chiave: "breast cancer", "prevention", "nutrition", "nurse"

Abstract inserito nel file

Tesi: sperimentale compilativa ricerca epidemiologica

Relatore Baldo Vincenzo

Correlatore _____

Padova, lì 10/11/2015

Firma dell'autore

Lago Silvia

Liberatoria per la fruizione della tesi per i servizi di biblioteca

Il/la sottoscritto/a Silvia Lago

autorizza il deposito in accesso aperto (messa in rete del testo completo) della propria tesi di laurea in [Padua@thesis](#), l'archivio istituzionale per le tesi e autorizza inoltre le attività utili alla conservazione nel tempo dei contenuti¹

Dichiara, sotto la propria personale responsabilità, consapevole delle sanzioni penali previste dall'art. 76 del DPR 445/2000:

- la completa corrispondenza tra il materiale depositato in [Padua@thesis](#) e l'originale cartaceo discusso in sede di laurea;

- che il contenuto della tesi non infrange in alcun modo i diritti di proprietà intellettuale (diritto d'autore e/o editoriali) ai sensi della Legge 633 del 1941 e successive modificazioni e integrazioni;

Per il deposito in accesso aperto, dichiara altresì:

- che la tesi non è il risultato di attività rientranti nella normativa sulla proprietà intellettuale industriale e che non è oggetto di eventuali registrazioni di tipo brevettuale;

- che la tesi non è stata prodotta nell'ambito di progetti finanziati da soggetti pubblici o privati che hanno posto a priori particolari vincoli alla divulgazione dei risultati per motivi di segretezza.

Data 10/11/2015

Firma Silvia Lago

AVVERTENZA: l'autore che autorizza il deposito del testo completo della propria tesi nell'archivio istituzionale [Padua@thesis](#) mantiene su di essa tutti i diritti d'autore, morali ed economici, ai sensi della normativa vigente (legge 633/1941 e successive modificazioni e integrazioni).

¹ Fatta salva l'integrità del contenuto e della struttura del testo, possono essere effettuati:

- il trasferimento su qualsiasi supporto e la conversione in qualsiasi formato
- la riproduzione dell'opera in più copie

INDICE

ABSTRACT	
1. Capitolo 1 – Introduzione	1
- Epidemiologia	
- Fattori di rischio	
- Fattori preventivi e protettivi	
- Alimentazione e cancro	
- Responsabilità educativa dell'infermiere	
- Obiettivi di ricerca	
- Quesiti di ricerca	
2. Capitolo 2 - Materiali e Metodi	9
3. Capitolo 3 – Risultati	13
- Dieta Mediterranea e Dieta Occidentale	
- Frutta e verdura (fibre)	
- Proteine e grassi vegetali	
- Acidi grassi polinsaturi (PUFA, omega 3, 6, 9)	
- Fitoestrogeni, isoflavoni, lignani (Soia)	
- Carboidrati ed indice glicemico (cereali raffinati)	
- Grassi saturi, colesterolo	
- Proteine animali e amminoacidi essenziali (metionine)	
4. Capitolo 4 - Discussione	23
- Dieta Mediterranea e Dieta Occidentale	
- Frutta e verdura, vitamine e sali minerali	
- Proteine e grassi vegetali, cereali integrali	
- Acidi grassi polinsaturi (PUFA, omega 3, 6, 9)	
- Fitoestrogeni, isoflavoni, lignani (Soia)	
- Carboidrati ed indice glicemico (cereali raffinati)	

- Grassi saturi e colesterolo
- Proteine animali e amminoacidi essenziali (metionine)
- Latte e prodotti caseari, vitamina D, calcio
- Caffèina, teina, the e caffè
- Folati (vitamina B9), vitamine B6 e B12, vitamine A e E, licopeni e carotenoidi
- Ruolo dell'infermiere nella prevenzione

5. Conclusioni34

BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

ALLEGATI

ABSTRACT

L'obiettivo di questa tesi è quello di analizzare il ruolo dell'alimentazione e della nutrizione nella prevenzione e nell'evoluzione del cancro al seno e sviluppare il ruolo educativo dell'infermiere nella prevenzione primaria della patologia neoplastica.

È stata condotta una ricerca bibliografica dalla letteratura nel database PubMed - MEDLINE nell'agosto 2015, la quale ha reso 630 articoli. Il processo di ricerca ha utilizzato termini MeSH "breast cancer" and "diet" and "prevention". Sono stati esclusi 612 articoli perché o non pertinenti, o non in lingua inglese, o pubblicati prima del 2000 o perché revisioni della letteratura. Sono stati aggiunti all'analisi finale 50 articoli selezionati dalla bibliografia degli articoli, portando a un risultato di 68 studi.

Complessivamente, dai risultati è emerso che la dieta mediterranea ha un effetto protettivo sul rischio di sviluppo del cancro al seno, rispetto alla dieta occidentale; tuttavia è necessario fare chiarezza riguardo a questa tematica vista la varietà di risultati trovati.

L'importanza dell'intervento educativo dell'infermiere nella prevenzione di tutte quelle malattie croniche e del tumore al seno in particolare, consiste in un'adeguata informazione rivolta a tutta la popolazione femminile.

Si è ipotizzato di creare un opuscolo informativo per informare ed educare le donne ai fattori di rischio del tumore al seno; in particolare quelli modificabili legati all'alimentazione.

Un'alimentazione sana, naturale e bilanciata previene e protegge da numerose malattie cronico-degenerative. La dieta deve basarsi sul consumo di cibi prevalentemente di origine vegetale, tra cui frutta e verdura, cereali integrali e granaglie, olii e proteine vegetali (legumi, frutta a guscio e semi oleosi), limitando il consumo di grassi saturi, proteine animali, carboidrati e zuccheri raffinati.

“Lascia che il cibo sia la tua medicina e che la medicina sia il tuo cibo”.

Ippocrate

INTRODUZIONE

Epidemiologia

Il cancro al seno attualmente rappresenta la neoplasia più diagnosticata e la principale causa di morte nelle donne a livello globale; questa patologia rappresenta, infatti, ogni anno, il 23% nel totale delle diagnosi neoplastiche (1.38 milioni di donne) e il 14% delle morti dovute a cancro (458.000 donne) [1]. L'incidenza più alta è registrata in Nord America (90 casi ogni 100.000 donne). In Europa, ogni anno più di 200.000 donne vengono colpite da tumore al seno, con una incidenza variabile dal 5 al 10% a seconda dei Paesi. In Italia, sono circa 31.000 i tumori al seno diagnosticati ogni anno, con un'incidenza crescente dal sud al nord (dal registro dei tumori, 52 donne ogni 100.000 a Latina versus 99 donne ogni 100.000 a Varese). Si registra un aumento preoccupante dell'incidenza del tumore al seno del 13,8 per cento negli ultimi sei anni, in particolare sono allarmanti i dati relativi alle donne under 45 per le quali si calcola un incremento del 28,6 per cento, una popolazione attualmente esclusa da qualsiasi campagna di screening e per questo con un rischio molto più alto di diagnosi tardiva [2].

Attualmente il miglioramento delle conoscenze e delle tecnologie in ambito tumorale hanno portato ad un incremento dell'aspettativa e della qualità di vita dei pazienti con diagnosi di tumore al seno; l'American Cancer Society afferma, infatti, che i tassi di sopravvivenza a 5 anni relativi al cancro al seno siano passati dal 63% dei primi anni '60 all'attuale 90% [3].

Nonostante questo, i sopravvissuti alla neoplasia hanno un rischio molto più alto di recidiva o comparsa di nuova neoplasia rispetto alla popolazione generale [4].

Fattori di rischio

Le conoscenze attuali in ambito di patologia tumorale sono molto vaste ma non completamente esaurienti; è stato constatato che non esiste un'unica, specifica causa di tumore mammario ma una serie di circostanze ormonali, genetiche e ambientali che può condurre ad aumentare il rischio di malattia. Sono stati riconosciuti fattori associati ad un

aumentato rischio di cancro al seno quali: fattori anamnestici (sesso femminile, aumento con l'età, storia personale o familiare di cancro mammario, mutazioni a carico genetico-BRCA-1 e 2), ormonali (menarca precoce e menopausa tardiva, nulliparità, primo parto in età > 30 anni, terapia ormonale) e ambientali (esposizione a radiazioni ionizzanti tra pubertà ed età adulta, storia di malattia proliferativa benigna, obesità, dieta ad alto tenore di lipidi, consumo di alcolici) [5].

L'aumentare dell'età rappresenta un fattore di rischio nell'insorgenza della malattia; più del 75% dei tumori alla mammella occorre in donne con età superiore ai 50 anni, e ciò è in parte riconducibile alla prolungata esposizione agli ormoni prodotti dall'ovaio prima della menopausa. Le donne con vita fertile più lunga sono più a rischio (prima mestruazione precoce e menopausa tardiva) [6]. Tuttavia nelle donne under 40 le probabilità di sopravvivenza dopo diagnosi di cancro sono molto più basse, con un rischio di mortalità pari al 52%, in parte dovuto alla diagnosi spesso tardiva della patologia (lo screening mammografico è previsto sopra i 50 anni), in parte alle caratteristiche delle forme tumorali che colpiscono in età fertile, molto più aggressive rispetto a quelle che insorgono in pazienti più anziane.

E' stato dimostrato che il sovrappeso, l'obesità e l'aumento di peso sono connessi a un aumentato rischio di cancro alla mammella in età post-menopausale (l'aumento di peso di venti chili o più durante l'età adulta comporta un rischio doppio di comparsa della patologia)[7], mentre il consumo di alcool e lo stile di vita sedentario aumentano il rischio di tumore sia prima che dopo la menopausa.

Nei paesi ad alto reddito il cancro al seno è la più comune neoplasia nelle donne, e sta costantemente aumentando anche nei paesi a basso e medio reddito; nel mondo tuttavia vi è una grande variabilità nell'incidenza di questa patologia: alti tassi di incidenza (più di 80 su 100.000) sono stati registrati nei paesi ad alto reddito (ad eccezione del Giappone) contrariamente tassi molto più bassi (meno di 40 su 100.000) sono stati registrati nei paesi a basso e medio reddito [8].

E' interessante notare come la distribuzione e la frequenza di patologia sia differente nelle varie regioni del mondo, e il quesito che emerge è quali siano le cause scatenanti e concorrenti che possano spiegare questa diversa distribuzione. Si è ipotizzato esse siano connesse alla qualità di vita, in particolare allo stile di vita condotto dalla popolazione

(condizioni patologiche, alimentazione, abitudini sedentarie/attive, stress lavorativo, uso e abuso di alcool/fumo/farmaci).

Fattori preventivi e protettivi

Sono stati riconosciuti alcuni fattori protettivi nei riguardi del cancro alla mammella: le linee guida internazionali (World Cancer Research Fund, American Cancer Society) per la prevenzione del cancro raccomandano il mantenimento del peso forma, l'esercizio fisico di moderata intensità regolarmente, la limitazione nel consumo di alcool e l'assunzione di una dieta a base vegetale [9]. Nello studio WHI condotto su donne 35enni, sottoposte ad esercizio fisico intenso, con sudorazione e frequenza cardiaca elevata per 3 volte la settimana (aerobica, tennis, jogging), è emerso che il rischio di tumore alla mammella era ridotto del 14% nel campione di donne sottoposte ad intervento. Inoltre chi praticava 1,5 ore settimanali di camminata rapida o esercizio fisico equivalente riduceva il rischio del 18% [10]. La riduzione del peso o il mantenimento del peso forma risultano fattori protettivi altrettanto importanti: il Nurse's Health Study, condotto negli Stati Uniti su un campione di 37.000 donne, ha riportato una riduzione del 50% del rischio di sviluppare patologia tumorale nelle donne con perdita di peso del 10% (sul tot del peso corporeo) comparata con il campione di donne dal peso stabile nel tempo [11].

E' stata inoltre dimostrata una riduzione del rischio correlata a fattori ormonali: la gravidanza precoce è un fattore protettivo poiché induce nell'organismo modificazioni a livello dei recettori per gli ormoni, nei meccanismi di controllo di proliferazione cellulare e a livello di espressione genica [12]. L'allattamento al seno invece determina una riduzione, nell'arco di vita della donna, nell'esposizione ad estrogeni endogeni, uno dei fattori di rischio riconosciuti per il cancro alla mammella [5-Brunner].

Ad oggi la diagnosi precoce di tumore alla mammella, sia che essa avvenga tramite autopalpazione o screening mammografico risulta la strategia maggiormente vantaggiosa in costi di salute ed economici; tuttavia essa rientra nei trattamenti di prevenzione secondaria e in caso di diagnosi positiva comporta la messa in atto di trattamenti medico-chirurgici non poco invasivi. L'importanza della prevenzione primaria per quanto concerne le patologie cronic-degenerative risulta fondamentale e necessaria per poter agire efficacemente sulle cause delle malattie a livello di popolazione, ma purtroppo si tratta di una politica ancora poco considerata.

L'organizzazione Internazionale WHO (World Health Organization) indaga da oltre 20 anni circa la diffusione, insorgenza e i fattori di rischio (genetici, epigenetici e ambientali) del cancro. Nei report dell'International Agency for Research on Cancer sono riportati i fattori di rischio per l'insorgenza della patologia, e questi sono per la maggior parte connessi alla nutrizione e all'alimentazione (obesità e sovrappeso, consumo di alcool, peso alla nascita, insorgenza di pubertà e menopausa..) [13].

E' di fondamentale importanza quindi comprendere come lo stile di vita alimentare e i cibi siano coinvolti nell'insorgenza di tumore al seno e indagare il ruolo dei nutrienti nello sviluppo della patologia. Il fine ultimo è di poter mettere in atto strategie di prevenzione primaria, volte all'aumento della consapevolezza nelle donne, e quindi all'adozione a livello comunitario di stili di vita e alimentari sani, naturali e orientati al benessere.

Alimentazione e cancro

Ad oggi in letteratura sono numerosi ed eterogenei gli studi condotti sulla tematica alimentazione e cancro, tuttavia non sono stati ottenuti dati concordanti e il dibattito circa le scelte alimentari protettive e preventive in materia di cancro e patologie cronicodegenerative rimane acceso.

In letteratura non vi è uniformità di vedute sui risultati di studi condotti sulla relazione tra l'apporto di grassi e il cancro alla mammella, con risultati discordanti:

Lo studio EPIC, studio di coorte prospettico condotto su base volontaria su un campione di 337.327 donne in 10 paesi europei, ha stimato come una dieta ricca di grassi saturi sia associata ad un maggiore rischio di tumore nel caso in cui questo sia estrogeno/progesterone positivo (ER+PR+) [HR=1.20, 95% CI 1.00-1.45; HR=1.28, 95% CI 1.09-1.52], mentre non vi sia significatività statistica nell'associazione tra apporto di grassi e cancro estrogeno/progesterone negativo (ER-PR-) [14]. Zhang, in uno studio caso-controllo condotto in Cina nel 2008 ha valutato l'associazione tra i diversi tipi di grassi assunti nella dieta (saturi, monoinsaturi, polinsaturi n-3/n-6) e la frequenza di cancro alla mammella, rilevando nessun aumentato rischio di malattia in relazione all'assunzione di grassi (apporto totale di grassi: OR=0.82, 95% CI = 0.50-1.32) [15]. Contrariamente un recente studio svedese su un campione di 11.726 donne in post-menopausa ha dimostrato una chiara e significativa correlazione tra la dieta ad alto tenore di grassi e il tumore al seno [16].

Vista la vastità ed eterogeneità di informazioni sono necessari ulteriori studi a conferma dei risultati ottenuti. Per quanto riguarda i cibi ricchi di proteine, soprattutto le carni, rosse e di altro tipo, le visioni sono molto in disaccordo. Uno studio di coorte condotto a New York su 14.291 donne dal 1985 al 1991 ha mostrato risultati positivi in relazione al consumo di carne e il cancro al seno: un aumento del rischio relativo (RR) di cancro al seno in relazione all'aumento del consumo di carne. Le donne nel quintile più alto del consumo di carne, comparate con le donne nel quintile più basso, avevano un RR di 1.87 (95% intervallo di confidenza CI= 1.09-3.21) [17]. Uno studio caso-controllo condotto su 41.836 donne del "Iowa Women's Health Study" ha evidenziato che gli odds ratio (OR), aggiustati per la carne ben cotta, in contrasto con la carne raramente consumata o a media cottura, erano 1.54 (95% intervallo di confidenza CI=0.96-2.47) per gli hamburger, 2.21 (95% CI=1.30-3.77) per la bistecca di manzo e 1.64 (95% CI=0.92-2.93) per la pancetta. Le donne che avevano consumato questi tipi di carni avevano mostrato un 4.62 volte rischio più alto (95% CI=1.36-15,70) di sviluppare il tumore, rispetto alle donne che avevano consumato la carne raramente o mediamente cotta [18]. Altri studi invece non hanno evidenziato nessuna associazione; Ambrosone et al. hanno condotto uno studio caso-controllo, i cui risultati non hanno portato misure di associazione significativa tra il consumo di carne e il rischio di cancro al seno [19].

Sono necessarie ulteriori indagini a conferma di tale associazione visti i dati contrastanti. E' stato dimostrato che l'obesità accresce il rischio tumorale mammario nelle donne in età post-menopausale; alcuni studi hanno rilevato che il mantenimento del peso forma in età giovanile avrebbe un effetto protettivo nei confronti dello sviluppo del cancro al seno in post-menopausa, [5;20]. Anche il tema dell'assunzione di fitoestrogeni con la dieta in relazione al rischio di cancro alla mammella nelle donne ha mostrato risultati contrastanti: alcuni studi [21;22] hanno dimostrato come il consumo di soia sia un elemento protettivo nell'insorgenza del cancro, imputando agli isoflavoni della soia (estrogeni endogeni) meccanismi di affinità e competitività verso i recettori per gli estrogeni (ERs) presenti nel corpo. Inoltre alla soia sono imputate proprietà antiproliferative, antiangiogeniche, antiossidative ed antinfiammatorie [23]. Tuttavia diversi studi presenti in letteratura riportano nessuna differenza statisticamente significativa nei vari gruppi a seconda del consumo di fitoestrogeni. [24;25;26;27]

L'associazione tra alcool e tumore al seno è stata confermata essere positiva. Smith-Warner et al. suggeriscono che si verifica un aumento del 7 % del rischio di sviluppare il tumore con un consumo giornaliero di 10 gr di alcool [28]. Un recente studio, condotto in 66.481 donne francesi appartenenti alla coorte E3N-EPIC, ha riportato il loro consumo di alcool, secondo il tipo, mediante un questionario sulla dieta di 208 elementi avendo come risultato un totale di 2.812 casi di cancro al seno. Per quanto riguarda le donne in post menopausa è stata riscontrata un'associazione diretta tra il consumo totale di alcool (specialmente per il consumo di vino e birra) e il rischio di cancro al seno (in particolare per i sottotipi di cancro recettore estrogeno e progesterone positivo ER+/PR+). Inoltre è stato osservato un alto rischio tra le donne obese o sovrappeso o con un basso consumo di folati [29;30].

In letteratura sono numerosi gli studi riguardanti l'associazione tra il consumo di alcool e il rischio di tumore al seno, ma per la vastità dell'argomento e l'eterogeneità dei risultati si è scelto di non includere questo tema nella presente ricerca.

Complessivamente è possibile affermare che in letteratura esistono pareri discordanti su numerosi alimenti; l'obiettivo di questa revisione è fornire una sintesi sistematica della letteratura che riguarda l'associazione tra alimentazione e cancro al seno, elaborando un documento che sintetizzi i risultati della ricerca degli ultimi 15 anni circa gli stili di vita alimentari che favoriscono o al contrario ostacolano l'insorgenza del tumore alla mammella.

Responsabilità educativa dell'infermiere

Quando si parla di cancro tradizionalmente l'attenzione si pone soprattutto sulla sua assistenza e riabilitazione (prevenzione terziaria). In questo senso il ruolo dell'infermiere molto spesso viene ricondotto a quel processo del prendersi cura della persona in stato avanzato di malattia, una volta che il cancro è stato diagnosticato o già trattato [5]. Questa tesi vuole evidenziare l'importanza della figura dell'infermiere nella prevenzione primaria del tumore alla mammella, intesa come riduzione del rischio attraverso l'eliminazione dell'esposizione ai fattori favorevoli lo sviluppo della malattia. Tra i fattori di rischio più consolidati troviamo quelli legati alla storia riproduttiva (menarca precoce, menopausa tardiva, numero dei figli, età al primo parto) i quali, per implicazioni biologiche ed etiche,

rendono particolarmente difficile la realizzazione di un intervento di prevenzione primaria. Più realizzabile si può ritenere una strategia di prevenzione per i fattori di rischio correlati alle abitudini di vita [31] ; in particolare si è voluto prendere in esame l'alimentazione come fattore protettivo o fattore di rischio per il tumore al seno. In questo programma di prevenzione gli infermieri svolgono un ruolo fondamentale in quanto possessori di conoscenze e abilità necessarie per educare la comunità.

Si tratta in più di una responsabilità professionale in quanto l'Art. 6 del Codice Deontologico dell'infermiere cita: "L'infermiere riconosce la salute come bene fondamentale della persona e interesse della collettività e si impegna a tutelarla con attività di prevenzione, cura, riabilitazione e palliazione" e non solo, l'Art. 1 del profilo professionale enuncia che "L'assistenza infermieristica preventiva, curativa, palliativa e riabilitativa è di natura tecnica, relazionale, educativa" [32].

L'infermiere deve impegnarsi attivamente in interventi di educazione e promozione della salute o prevenzione, incoraggiando la popolazione sana a prendersi cura della propria salute, e quando necessario modificando gli stili di vita. Gli interventi hanno un duplice orientamento: rivolti a donne, e rivolti alla popolazione infantile. Nel primo caso questo processo educativo corrisponde alla divulgazione d'informazioni (direttamente tramite convegni o colloqui, o indirettamente mediante opuscolo informativo), riguardanti gli stili di vita da adottare, fruibili nelle strutture socio-sanitarie dove le donne sono più facilmente raggiungibili: consultori, cliniche e ambulatori del Medico di Base, ospedali di comunità, Dipartimenti di Prevenzione, Servizi di Prevenzione Secondaria. Volgendo lo sguardo alla popolazione infantile è importante ricordare che trattandosi di interventi di promozione alla salute è importante agire precocemente, infatti è risaputo che la modificazione degli stili di vita è tanto più efficace quanto prima viene attuata. I comportamenti alimentari si delineano nell'infanzia, e pertanto è necessario agire ed educare sin dai primi anni ad una corretta alimentazione, adattando gli interventi a seconda del target di età (asili nido, scuole elementari, medie e superiori).

Obiettivi di ricerca

La presente revisione ha l'obiettivo di:

- Analizzare il ruolo dell'alimentazione e della nutrizione nella prevenzione e nell'evoluzione del cancro, in particolare se siano presenti in letteratura delle linee

- guida/ raccomandazione circa i cibi che proteggono/prevengono la malattia e invece quali siano i cibi favorevoli all'insorgere della neoplasia;
- Sondare in che modo la preparazione/cottura/conservazione dei cibi incida sulla frequenza di malattia;
 - Analizzare il ruolo dello stile di vita (movimento e attività fisica, fumo e alcool.);
 - Analizzare se vi siano condizioni fisiologiche/patologiche che correlate all'alimentazione possano comportare un rischio maggiore di ammalarsi (menopausa, sovrappeso o obesità, malattie del metabolismo o alterazioni ormonali o endocrinologiche);
 - Sviluppare il ruolo educativo dell'infermiere nella prevenzione primaria della patologia neoplastica, attraverso la creazione di un opuscolo informativo a supporto delle donne e della comunità, contenente informazioni circa l'alimentazione e gli stili di vita sani da adottare per prevenire le patologie cronico-degenerative in particolare la patologia neoplastica. Ribadire l'importanza dell'autopalpazione e degli screening, in particolare per chi ha familiarità.

Quesiti di ricerca

- Esiste un rapporto tra alimentazione e tumore al seno?
- Quali alimenti proteggono/danneggiano?
- Le quantità dei cibi assunti hanno un ruolo?
- La preparazione degli alimenti e/o la loro conservazione incide sullo sviluppo del tumore?

MATERIALI E METODI

È stata condotta una ricerca sistematica della letteratura nel database PubMed - MEDLINE nell'agosto 2015, la quale ha reso 630 articoli. Il processo di ricerca ha utilizzato termini MeSH "breast cancer" and "diet" and "prevention". Sono state utilizzate combinazioni di queste parole chiave e altri vocaboli frequentemente utilizzati per poter includere nella ricerca un numero più ampio di studi che hanno indagato tale problema.

A questo scopo la stringa di ricerca finale comprendeva questi termini: "Breast cancer" OR "breast tumor" OR "breast neoplasm" AND "diet" OR "nutrition" OR "alimentation" AND "prevention". La lettura dei titoli e degli abstract ha permesso la selezione degli articoli pertinenti, e sono stati eliminati 483 articoli perché non pertinenti.

Ogni studio è stato valutato secondo i seguenti criteri d'inclusione:

- tipo di studio : osservazionale (coorte, caso-controllo) o studio clinico randomizzato controllato (Randomized Controlled Trial, RCT)
- anno di pubblicazione: articoli pubblicati dopo il 2000
- lingua: inglese

Sono state eliminate pertanto 18 revisioni sistematiche, 21 articoli pubblicati prima del 2000 e tre studi non disponibili in lingua inglese.

Quando i risultati di uno studio sono stati pubblicati in diversi articoli, è stato preso in esame solo il paper più recente e completo. In questa prima analisi sono stati tenuti in considerazione 105 articoli.

In seguito è stato ottenuto il testo completo di ogni studio potenzialmente rilevante, e per 87 articoli non è stato possibile reperire il formato full-text per problemi tecnici; ai 18 articoli rimanenti sono stati aggiunti quelli emersi dall'analisi della bibliografia delle revisioni sistematiche rispondenti il quesito di ricerca (50 studi), per un totale di 68 studi.

La Figura 1 rappresenta il diagramma del flusso di ricerca, che mostra il processo di selezione degli articoli

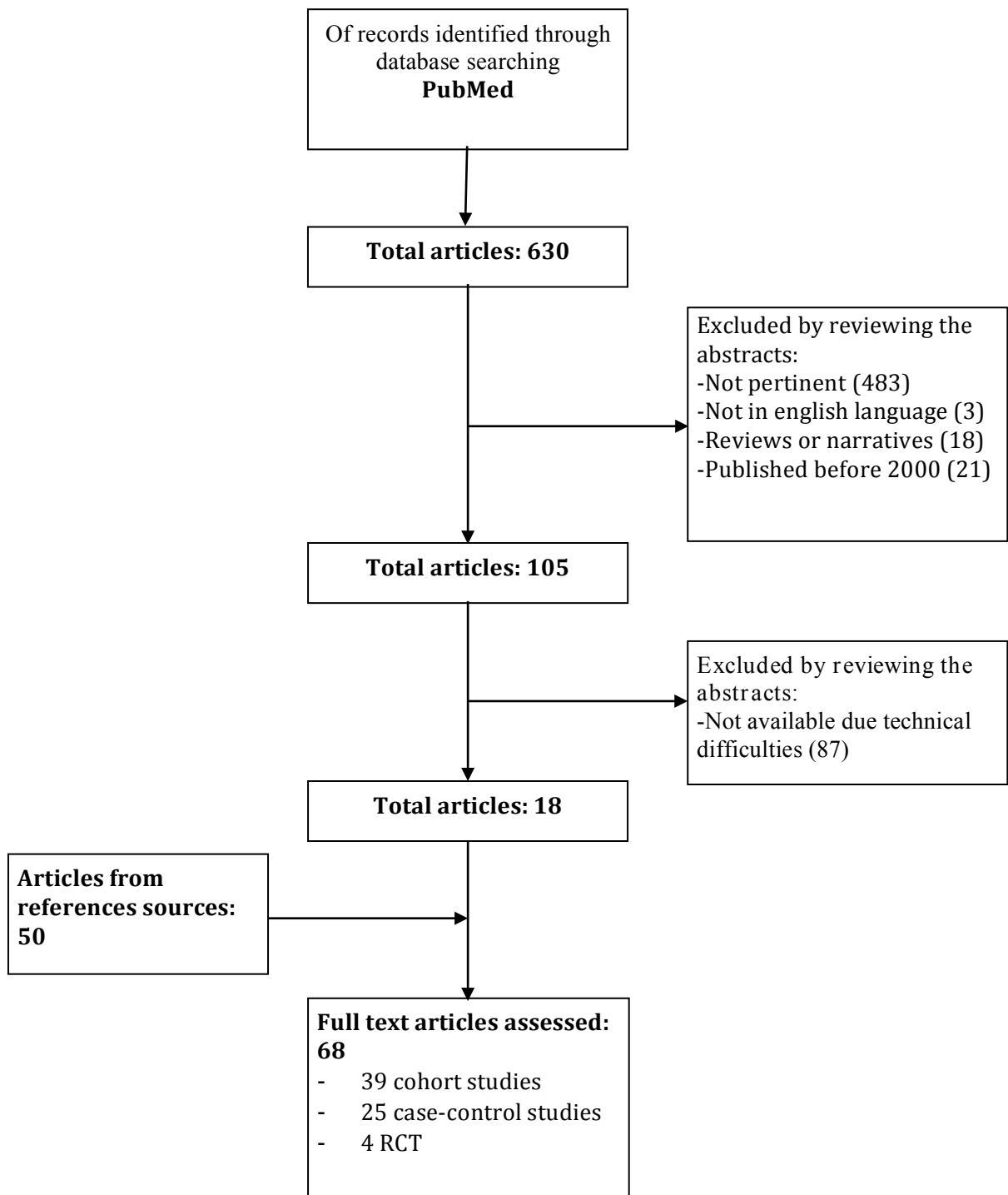


Figura 1 – Diagramma del flusso di ricerca: dettagli di selezione degli articoli pertinenti

La ricerca iniziale ha fornito 630 articoli, dopo il controllo degli abstract sono stati esclusi: 483 non pertinenti, 3 in lingua non inglese, 21 con anno di pubblicazione precedente il 2000 e 18 revisioni bibliografiche. Dai 105 articoli rimanenti ne sono stati esclusi 87 perché per problemi tecnici non in formato full text, portando così a 18 il numero di studi presi in esame. A questi ultimi sono infine stati sommati 50 articoli selezionati dalla bibliografia delle revisioni. Un totale di 68 studi (39 studi di coorte, 25 studi caso-controllo, 4 RCT) sono stati giudicati essere potenzialmente rilevanti secondo l'obiettivo di questa revisione.

Il quesito preso in esame in questa revisione è la possibilità di prevenzione del tumore al seno attraverso lo stile di vita e la dieta sana. In questo senso si tratta di prevenzione primaria, rivolta alle donne che non hanno mai manifestato la malattia, senza eccezioni per fascia di età o per gruppi a rischio di sviluppare la patologia (familiarità). Dalle analisi sono stati esclusi gli uomini, la cui percentuale sul totale delle diagnosi di cancro alla mammella era pari all'1%, e si è scelto di orientare la ricerca sul campione femminile, nettamente più rappresentato. Sono stati esclusi gli studi rivolti alla prevenzione delle recidive e non è stata presa in considerazione l'alimentazione indicata per il paziente oncologico, ma l'alimentazione è stata intesa come nutrizione sana, ricercando i cibi/alimenti che favoriscono o contrastano il processo neoplastico.

Nella ricerca non sono stati aggiunti criteri di esclusione per l'intervallo di età e sono stati considerati gli interventi rivolti a diversi gruppi di popolazione: adolescenza, pre-menopausa e post-menopausa.

Tutti gli studi sono stati successivamente inseriti in un database Excel di raccolta dati standardizzato diviso per i tre tipi di studio (caso-controllo, coorte e RCT) e per ognuno sono state registrate le seguenti caratteristiche: il primo autore e l'anno di pubblicazione; il paese, gli anni di follow-up (per gli studi di coorte è stato calcolato il follow-up medio), la popolazione seguita nello studio e la fascia di età; lo scopo dello studio; la valutazione dell'outcome, ovvero la malattia (per gli studi di coorte è stata aggiunta la misurazione dell'outcome) e dell'esposizione, ovvero l'alimentazione; le misure di esposizione; solo per gli studi caso-controllo il metodo di raccolta dei dati; i risultati con le relative misure di associazione; i fattori confondenti e le conclusioni.

Sono riportati negli allegati i database corrispondenti alle Tabelle I (caratteristiche degli studi di coorte), Tabella II (caratteristiche degli studi caso-controllo), Tabella III (caratteristiche degli studi RCT), relativi all'alimentazione correlata al rischio di insorgenza di tumore al seno.

Sono inoltre riportate negli allegati: Tabella IV (risultati degli studi di coorte), Tabella V (risultati degli studi caso-controllo), Tabella VI (risultati degli studi RCT) sull'alimentazione e rischio di tumore al seno.

La Tabella VII infine registra in modo riassuntivo ed esemplificativo l'associazione tra i fattori di rischio e fattori protettivi dietetici e cancro al seno: fibre (frutta e verdura), cereali integrali, proteine e grassi vegetali (noci, semi, legumi, olio d'oliva), PUFA acidi grassi polinsaturi (omega 3, 6, 9, pesce), fitoestrogeni, isoflavoni, lignani (soia), carboidrati ed indici glicemico (cereali raffinati), grassi saturi, colesterolo (carni, burro e margarine), proteine animali e amminoacidi essenziali (metionina), latte e prodotti caseari, calcio e vitamine D, caffeina, teina, (caffè e the), folati (vitamina B9), vitamina B6 e B12, vitamina A e E, licopeni/carotenoidi.

RISULTATI

Applicando i criteri di inclusione, la ricerca della letteratura ha portato un totale di 68 articoli scientifici, di cui 39 studi di coorte, 25 studi caso-controllo e 4 studi randomizzati controllati RCT che trattano complessivamente il tema dell'alimentazione in relazione alla prevenzione del tumore al seno (allegati, tabelle I-III). Per rispondere al quesito di ricerca e verificare le proprietà degli alimenti e dei cibi è stata sviluppata una tabella riassuntiva, nella quale sono riportati tutti gli studi presi in esame e l'associazione tra esposizione (alimentazione) e l'outcome (malattia).

Confrontando per ciascuno studio le misure di rischio di comparsa di malattia (espresse come Odds Ratio -OR, Relative Ratio -RR o Hazard Ratio -HR), è emerso che determinate categorie di alimenti sono protettive e al contrario altre favoriscono l'insorgenza del tumore al seno (allegati, tabelle IV-VI).

Dieta Mediterranea e Dieta Occidentale

Sono stati identificati due pattern dietetici principali: "Dieta Mediterranea" (Mediterranean, Prudent, Healthy diet) e "Dieta Occidentale" (Western diet).

La "dieta mediterranea" è uno stile alimentare basato principalmente su prodotti di origine vegetale: abbondano la frutta e la verdura, i cereali integrali, le proteine vegetali (legumi, derivati della soia, germe di grano ...), gli olii vegetali (olio extravergine d'oliva per eccellenza), i semi oleosi e il pesce (ricco di grassi polinsaturi); moderato è il consumo di proteine animali (uova e carni bianche, latticini magri) e fortemente limitato il consumo di grassi saturi (carni rosse, insaccati, salumi e latticini grassi), zuccheri raffinati e alimenti industrialmente lavorati (ricchi di zucchero bianco, farine sbiancate e additivi chimici). Questo stile alimentare sembra avere un effetto protettivo sullo sviluppo di malattie croniche e in particolare sul tumore alla mammella [33; 34; 35]. Nonostante alcuni studi non riportino una significativa diretta associazione tra l'aderenza ad una dieta salutare (definita mediterranea) e lo sviluppo del cancro al seno, tale associazione è stata dimostrata in modo indiretto in quanto il bilancio energetico e l'adiposità sembrano essere fondamentali per la prevenzione del tumore [9 - Harvei]. Tale modello dietetico ha infatti come base un ridotto apporto di grassi. Al contrario una dieta ricca di proteine animali (soprattutto carne rossa), carboidrati raffinati e grassi saturi, tipici della dieta occidentale, è

associata ad un aumento del rischio di sviluppare il cancro.

Sono stati riportati in un database Excel riassuntivo i due principali modelli dietetici (allegati, tabella VII). Nella prima categoria sono incluse: fibre (frutta e verdura), cereali integrali, proteine e grassi vegetali (noci, semi, legumi, olio di oliva), acidi grassi polinsaturi PUFA (omega 3, 6, 9) e fitoestrogeni (isoflavoni e lignani della soia).

Nel secondo modello invece sono compresi: carboidrati ed indice glicemico GI (cereali raffinati e zuccheri semplici), grassi saturi e colesterolo (carni, burro e margarine), proteine animali e amminoacidi essenziali (metionina), latte e prodotti caseari (compresi calcio e vitamina D).

Sono stati riportati separatamente, poiché non riconducibili ad alcun pattern dietetico, alimenti specifici e micronutrienti per i quali è emerso un aumento o una riduzione del rischio di cancro al seno: Caffaina e Teina (caffè, the), Folati (vitamina B9), vitamine B6 e B12, vitamina A e vitamina E, licopeni e carotenoidi.

Numerosi studi hanno riportato l'associazione tra il rischio di tumore al seno e i principali modelli dietetici, riassunti come "Dieta Mediterranea" e "Dieta occidentale". Di questi, sei di coorte, uno RCT e tre studi caso-controllo.

Complessivamente, dall'analisi di questi studi è emersa la raccomandazione di aumentare il consumo di cereali integrali e legumi e di adottare una dieta ricca di frutta e verdura, in particolare, e povera di grassi saturi, carboidrati raffinati e alimenti di origine animale come fattore preventivo non solo di molti tipi di tumore, incluso quello al seno, ma anche di numerose malattie croniche.

Tra gli studi di coorte, Buckland et al. su un campione di 335,062 donne dello studio EPIC, seguite per 11 anni ha osservato l'aderenza alla dieta Mediterranea, salutare (attraverso un punteggio relativo per ogni alimento incluso nella dieta escludendo l'alcool) mettendo in evidenza l'effetto protettivo della dieta caratterizzata da frutta e verdura, cereali integrali, proteine vegetali e acidi grassi polinsaturi del pesce sulla carcinogenesi del tumore al seno. Inoltre per il tumore mancante i recettori per gli estrogeni o progesterone (ER-/PR-) è stata osservata una riduzione del rischio del 20 % nelle donne in post menopausa. Per le donne in pre menopausa invece non è stata confermata tale associazione, come già visto in altri studi [36]. Nello stesso studio EPIC, nella corte francese E3N [Etude Epidémiologique aupres de Femmes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale] sono state confermate le medesime conclusioni: il modello dietetico "western" (caratterizzato da grassi saturi,

proteine animali, carboidrati raffinati e consumo di alcool) era positivamente associato con il rischio di cancro al seno (HR= 1.20, 95% CI: 1.03-1.38; P trend = 0.007) soprattutto per i tumori ER+/PR+; mentre il modello dietetico salutare, Mediterraneo, mostrava un'associazione negativa (HR= 0.85, 95% CI: 0.75, 0.95; P trend = 0.003) specialmente per i sottotipi ER+/PR- [37].

Nella coorte del "California Teachers Study (CTS)" è stata osservata un'associazione tra una dieta di origine vegetale, ricca di frutta e verdure e una riduzione del rischio di cancro al seno (RR: 0.85; 95% CI 0.76- 0.95 per il più alto quintile di consumo comparato con il più basso; P trend= 0.003); soprattutto tale riduzione del rischio era per i sottotipi di tumore recettore estrogeno/progesterone negativo (ER-/PR-) (RR:0.66; 95% CI 0.48-0.91; P trend= 0.03) [38].

Gli stessi risultati sono emersi dal "Black Women's Health Study", suggerendo il ruolo protettivo del "prudent dietary pattern" caratterizzato da frutta e verdura, cereali integrali e pesce, contro il tumore al seno nelle donne di colore.

Inoltre in analisi stratificate condotte secondo l'indice di massa corporea (BMI, kg/m²), il modello dietetico salutare era associato a una significativa riduzione del rischio di cancro al seno nelle donne con un BMI < 25 (RR: 0.64; 95% CI: 0.43-0.93; P for trend=0.01); soprattutto nelle donne in pre menopausa (RR: 0.70; 95% CI: 0.52, 0.96; P for trend = 0.01) e per i sottotipi di tumore estrogeno-progesterone negativo (IRR: 0.52; 95% CI: 0.28, 0.94; P for trend =0.01) [39].

In una coorte italiana (ORDET) è stata confermato il ruolo protettivo di verdura e olio d'oliva nei confronti del tumore al seno (riduzione dell'incidenza del 34-35%); (RR = 0.66, 95% CI= 0.47-0.95 con un significativo P trend = 0.016). Inoltre le donne con un BMI < 25 sono risultate avere una maggiore riduzione del rischio di più del 50 % nel più alto terzile di consumo di verdura e olio d'oliva rispetto al più basso (RR = 0.39, 95% CI= 0.22 – 0.69; P trend= 0.001) [40].

Al contrario Terry et al. analizzando i medesimi modelli dietetici non hanno evidenziato nessuna associazione positiva o negativa. Il solo fattore di rischio per il cancro al seno risultante dallo studio è stato dimostrato essere l'alcool (RR 1.27; 95% CI, 1.06–1.52; P trend, 0.002) [41].

Anche gli studi caso-controllo condotti sui principali modelli dietetici e il rischio di cancro al seno hanno portato gli stessi risultati precedentemente descritti evidenziando l'importanza di consumare frutta e verdura per la prevenzione del tumore [35-Mourouti-42;43], in particolare due nelle donne giapponesi [44;45] .

Frutta e verdura (fibre)

Complessivamente venti studi hanno evidenziato l'associazione tra il consumo di frutta e verdura e il rischio di tumore al seno, tra questi sono inclusi quelli che analizzano la dieta mediterranea e comprendono frutta e verdura. Generalmente il consumo di frutta e verdura è risultato avere un potere difensivo nei confronti dello sviluppo del cancro.

Due studi di coorte hanno evidenziato il ruolo protettivo di frutta e verdura nei confronti del tumore ER-/PR- [46] e nelle donne in post menopausa [47].

Uno studio caso-controllo in particolare, ha dimostrato la proprietà delle verdure appartenenti alla famiglia delle Cruciferae, nella prevenzione del tumore [48].

In sei studi, di coorte e caso-controllo, è stato dimostrato il ruolo protettivo dei cibi vegetali nei confronti del tumore al seno ma non è stato specificato né il tipo di tumore, né se il rischio era correlato allo stato menopausale.

Nel UK Women's Cohort Study è stata osservata un'inversa relazione tra il consumo totale di fibre, provenienti da frutta e verdura e cereali integrali con il rischio di cancro al seno (HR=0.48, 95% CI, 0.24-0.96; P trend=0.01) nelle donne in pre menopausa (P trend= 0.05) [49]. Mattisson et al. invece in uno studio di coorte svedese del 2004 ha verificato il rischio in post menopausa (RR=0.58 95% CI: 0.40-0.84) [50].

Liu et al. ha riportato, in uno studio caso-controllo, condotto in 2.865 casi di cancro al seno e 3.299 controlli, su donne dai 25 ai 74 anni, l'inversa associazione tra il consumo di fibre e proteine e grassi vegetali durante l'adolescenza e il rischio di sviluppare il cancro al seno in età adulta; come è possibile osservare dalle misure di associazione: per le fibre OR=0.66 95% CI: 0.55-0.78; per le proteine vegetali OR=0.80 95 %CI: 0.68-0.95; per i grassi vegetali OR=0.74 95% CI: 0.63-0.87. Inoltre tale riduzione del rischio è stata dimostrata essere valida ampiamente per le donne in post menopausa [51].

Shannon et al. in uno studio caso-controllo del 2005 ha mostrato il ruolo protettivo della frutta e della verdura in relazione al consumo di proteine e grassi vegetali; in particolare di olio di sesamo (risultando essere positivo) e dei legumi (invariato) [42- Shannon].

Proteine e grassi vegetali

Per quanto riguarda le proteine e i grassi vegetali (noci, semi, legumi, olio d'oliva) i risultati emersi hanno mostrato una significativa riduzione del rischio se assunti durante il periodo adolescenziale.

In particolare, Berkey et al. in uno studio di coorte, ha evidenziato un'inversa associazione tra il consumo di grassi vegetali e il rischio di sviluppare malattie mammarie benigne (BBD) (OR = 0.72/(10 gm/day), 95 % CI 0.53–0.98; $p = 0.04$). Le maggiori risorse di grassi vegetali e proteine assunte dalle ragazze adolescenti reclutate nello studio, erano burro d'arachidi, arachidi, noci, fagioli (fagioli, lenticchie, semi di soia) e grano. Una porzione giornaliera di ognuno di questi era associata a una riduzione del rischio nelle giovani donne (OR = 0.32/(serv/day), 95 % CI 0.13–0.79; $p = 0.01$). Un'analisi del consumo di proteine vegetali nelle ragazze di 14 anni ha mostrato un'ulteriore riduzione del rischio di BBD nelle giovani donne (OR = 0.64/(10 gm/day), 95 % CI 0.43–0.95; $p = 0.03$). Le ragazze con una storia familiare di cancro al seno avevano una significativa riduzione del rischio se assumevano con la dieta questi alimenti o grassi vegetali durante l'adolescenza [52].

Un'altra associazione significativa è stata verificata tra il consumo di proteine e grassi vegetali e gli acidi grassi polinsaturi del pesce (PUFA, omega 3 e omega 6) e il rischio di cancro in post menopausa [53].

Acidi grassi polinsaturi (PUFA, omega 3, 6, 9)

Per quanto riguarda il consumo di acidi grassi polinsaturi (PUFA: Polyunsaturated Fatty Acids) dall'analisi dei dati sono emersi risultati discordanti.

Gli acidi grassi polinsaturi, omega 3, 6, 9, se assunti in associazione alla dieta mediterranea, svolgono un ruolo protettivo, se analizzati singolarmente, i dati non hanno riportato questa relazione. Tre studi di coorte hanno mostrato il ruolo opposto: il rischio aumenta se assunti in quantità eccessive (omega 6) [54], soprattutto per le donne in post menopausa [55] e per quanto riguarda il sottotipo di tumore ER+ [56]. Infine cinque studi caso-controllo non hanno mostrato nessuna associazione, né positiva né negativa, per quanto riguarda il consumo di grassi polinsaturi e il rischio di sviluppare il cancro al seno.

Fitoestrogeni, isoflavoni, lignani (soia)

Dall'analisi degli studi raccolti, è stato osservato come la soia possa giocare un ruolo fondamentale nella prevenzione del tumore. Otto studi hanno evidenziato tale associazione: tre studi di coorte e cinque studi caso-controllo. In due studi di coorte è emerso il ruolo protettivo dei fitoestrogeni nei confronti del tumore al seno nelle donne in post menopausa, uno in particolare nei confronti del rischio di sviluppare il tumore ER-/PR-.

Tre studi caso-controllo hanno riportato il ruolo protettivo del consumo di soia in adolescenza nei confronti del rischio di cancro in post menopausa, uno specifico per il sottotipo ER+/PR+ [57;58;59].

Lee invece ha riscontrato nel Shanghai Women's Health Study, un'inversa associazione tra il consumo di soia durante l'adolescenza e poi l'età adulta e il rischio di sviluppare la malattia prima della menopausa. L'assunzione di prodotti a base di soia, misurati attraverso il consumo di proteine della soia o isoflavoni, era inversamente associata al rischio di cancro al seno nelle donne in pre menopausa (P trend= 0.001). Il rischio relativo (RR), per il quintile più alto di assunzione confrontato con il più basso, era 0.41 (95% CI: 0.25, 0.70) per il consumo di proteine della soia e 0.44 (95% CI: 0.26, 0.73) per il consumo di isoflavoni. Un elevato consumo di prodotti di soia durante l'adolescenza era associato a una riduzione del rischio di cancro al seno in pre menopausa (RR: 0.57; 95% CI: 0.34, 0.97). In questo studio non è stata trovata nessuna associazione tra il consumo di alimenti di soia e il cancro al seno in post menopausa [60].

Carboidrati e indice glicemico (cereali raffinati)

Dall'analisi degli studi raccolti è emersa un'associazione positiva tra il consumo di carboidrati ad alto indice glicemico, come zuccheri e cereali raffinati, e lo sviluppo del cancro al seno. Escludendo gli studi che hanno trattato i due principali pattern dietetici, cinque studi di coorte, due RCT e tre caso-controllo hanno riportato questa relazione.

Due studi di coorte hanno evidenziato un aumento del rischio nelle donne in pre menopausa, uno in particolare nelle donne che presentavano un BMI>25, quindi prossime al sovrappeso [61;62].

Lajous invece ha dimostrato tale relazione nelle donne in post menopausa, in particolare nelle donne in sovrappeso e per il tumore estrogeno recettore negativo (ER-) [63].

Tre studi caso-controllo hanno evidenziato la medesima relazione: un aumento del rischio in particolare associato a un basso livello di attività fisica (OR=3.49, 95%CI=1.67-7.30, P for trend <0.009) [44-Cui ;64;65].

Grassi saturi e colesterolo

Com'è emerso dagli studi sui principali pattern dietetici sopra descritti, una dieta a base di grassi saturi, o grassi animali, basata sul consumo di carni bovine, latte, prodotti caseari, aumenta il rischio dell'instaurarsi di malattie croniche e di diversi tipi di cancro, tra cui quello al seno.

Dalla ricerca sono emersi un gran numero di articoli che hanno riportato un'associazione positiva tra il rischio di cancro al seno e il consumo di grassi saturi, in particolare di carne.

Baer et al. in uno studio di coorte, hanno riportato un'associazione positiva tra il consumo di grassi animali in adolescenza e il rischio di sviluppare malattie benigne del seno. Nel più alto quartile di assunzione di grassi animali (32.4 % calorie dai grassi) è emerso un RR =1.55, 95% CI (1.15-2.09), P trend= 0.03 [66].

Farvid nell'analizzare il consumo di proteine e grassi animali nelle donne in pre e post menopausa del *Nurses' Health Study II*, ha mostrato un aumento del rischio di cancro correlato al consumo di carne rossa, processata e non, (nel più alto quintile di assunzione: RR 1.22, 95 % CI 1.06-1.40). Il consumo di altri tipi di alimenti di provenienza animale non ha dimostrato nessuna associazione, positiva o negativa [53- Farvid].

Tre studi di coorte hanno evidenziato un aumento del rischio nelle donne in post menopausa [50-Mattinson; 55-Thiebaut;67], uno in relazione al consumo in pre-menopausa [68].

In particolare, lo studio EPIC, già citato, ha evidenziato un'associazione tra il consumo di grassi saturi e il rischio di cancro al seno: HR = 1.13 (95% CI: 1.00-1.27; P for trend =0.038) per il quintile più alto di consumo di grassi saturi, comparato con il più basso: 1.02 (1.00-1.04) per un aumento del 20% nell'assunzione di grassi saturi [67-Sieri 2008].

Analoghi risultati sono emersi dall'analisi degli studi caso-controllo [35-Mourouti; 45-Hirose]: in particolare Sangrjan et al. hanno mostrato un aumento del rischio solo per le donne in post menopausa che assumevano carni di maiale (OR 1.54, 95 % CI 1.09-2.49; per il più alto quartile di assunzione >227 gram/week) e/o pollo (OR 1.54, 95 % CI 0.89-2.69; per il più alto quartile di assunzione >340 gram/week) [69].

Proteine e amminoacidi essenziali (metionine)

Dalla ricerca, tre studi di coorte hanno analizzato singolarmente l'associazione tra il consumo di proteine animali e il rischio di cancro al seno. È emersa una relazione positiva per quanto riguarda il consumo di carne rossa e il rischio di sviluppare il tumore nelle donne in pre menopausa [70]: Cho ha evidenziato un aumento del rischio (RR 1.35, 95% CI, 1.05-1.73) [71]. Linos invece ha verificato tale associazione in relazione al consumo in adolescenza portando un risultato positivo (RR 1.34 95% CI, 0.94-1.89; $P_{\text{trend}} = 0.05$), con un aumento ulteriore del rischio per ogni assunzione giornaliera di 100 gr di carne rossa (RR 1.20; 95% CI, 1.00-1.43; $P = 0.05$) e in particolare per quanto riguarda il sottotipo di tumore ormone-recettore positivo (RR 1.36; 95% CI, 1.08-1.70; $P = 0.008$) [72].

Due studi caso-controllo invece non hanno evidenziato nessun aumento del rischio in relazione al consumo di proteine animali [35- Mourouti], in particolare di amminoacidi essenziali (metionine) [73].

Latte e prodotti caseari, vitamina D, calcio

Per quanto riguarda il consumo di latte e prodotti caseari la questione rimane controversa. Non è chiaro se questi siano protettivi o dannosi nei confronti del rischio di sviluppare il tumore al seno. Dagli studi emerge un'associazione positiva se associati alla dieta occidentale, ma il rischio rimane invariato se analizzati singolarmente [42- Shannon; 74].

Molti studi hanno indagato questa relazione insieme all'assunzione di calcio e vitamina D. Su et al. hanno evidenziato l'effetto protettivo di calcio e vitamina D sul rischio di tumore al seno, in particolare il consumo durante l'adolescenza in associazione al rischio di sviluppare malattie benigne del seno. È emersa una riduzione del rischio del 20% nelle donne nel più alto quintile di consumo di vitamina D (HR: 0.79; 95% CI, 0.61, 1.01, p-

trend = 0.07) rispetto alle donne nel più basso quintile. [75]

McCullough invece, in uno studio di coorte, ha mostrato una diminuzione del rischio per il più alto consumo di calcio (>1,250 mg/d) con un RR di 0.80; 95% CI, 0.67-0.95; $P_{\text{trend}} = 0.02$; l'assunzione di due o più porzioni di prodotti caseari era inversamente associato al rischio di cancro (RR, 0.81; 95% CI, 0.69-0.95; $P_{\text{trend}} = 0.002$). Tale associazione era più marcata nelle donne con un tumore estrogeno recettore positivo: per il calcio (RR, 0.67; 95% CI, 0.51-0.88; $P_{\text{trend}} = 0.004$), per i prodotti caseari (RR, 0.73; 95% CI, 0.57-0.93; $P_{\text{trend}} = 0.0003$), per la vitamina D (RR, 0.74; 95% CI, 0.59-0.93; $P_{\text{trend}} = 0.006$) [76].

Due studi caso-controllo hanno evidenziato l'effetto protettivo dell'assunzione di vitamina D, sia attraverso la dieta, sia come esposizione solare [77]: Yousef, in particolare, ha evidenziato un aumento del rischio in associazione alla carenza di vitamina D (OR=4.0; 95% CI, 1.6-10.4) [78]

Infine, in uno studio di coorte, Rohan et al. hanno mostrato un aumento del rischio in relazione al consumo di calcio, attraverso supplementi (HR 1.28, 95% CI, 1.00- 1.63) [79].

Caffeina, teina (caffè, the)

Dalla ricerca sono emersi alcuni studi trattanti l'associazione tra il consumo di bevande contenenti caffeina e teina e il rischio di cancro al seno. Non è chiaro l'effetto che queste hanno sulla carcinogenesi del tumore; tuttavia uno studio ha riportato gli effetti benefici del te verde sul rischio di cancro al seno. Gli OR erano 0.87 (0.73–1.04) per le donne che consumavano 1–249 g di the verde l'anno; 0.68 (0.54–0.86) per 250–499 g all'anno, 0.59 (0.45–0.77) per 500–749 g all'anno e 0.61 (0.48–0.78) per quantità >750 g all'anno con un significativo $p_{\text{trend}} = 0.001$ [80].

In uno studio di coorte è stata osservata una debole associazione inversa tra il consumo di bevande contenenti caffeina e teina e il rischio di cancro al seno nelle donne in post menopausa (RR 0.88 95% CI = 0.79-0.97, $p_{\text{for trend}} = 0.03$) [81].

Infine Link nell'analizzare i principali modelli dietetici, ha riscontrato un' associazione positiva tra il consumo di te e caffè e il rischio di cancro. Nel modello dietetico, definito come “*salad-wine*”, dove erano comprese anche queste bevande, nel più alto quintile di

assunzione il RR era 1.12, 95% CI 1.01-1.25 [38- Link].

Folati (vitamina B9), vitamina B6 e B12; vitamina A, E; licopeni e carotenoidi

Complessivamente otto studi hanno analizzato l'assunzione, attraverso la dieta, di vitamine in rapporto al rischio di cancro al seno; in particolare quattro il consumo di folati, vitamine B6, B12 e quattro vitamine A, E, licopeni e carotenoidi.

Ad eccezione di uno studio di coorte che ha riportato una significatività positiva per il rischio di tumore (RR: 1.12; 95% CI: 1.01, 1.24; per il più alto quintile di assunzione) [82], tre studi caso-controllo hanno mostrato l'effetto protettivo dei folati nei confronti del cancro al seno [73- Gong; 83]. In particolare Lajous ha riscontrato tale effetto nelle donne in post menopausa per quanto riguarda i folati, (nel più alto quartile di assunzione OR 0.64; 95% CI, 0.45- 0.90; P, test for trend = 0.009), per le vitamine B6, B12 invece anche in pre menopausa (OR 0.32; 95% CI, 0.22-0.49; P, test for trend < 0.0001) [84].

Il consumo di vitamine A, E, carotenoidi e licopeni ha mostrato un'associazione inversa o invariata con il rischio di cancro al seno. In particolare, in uno studio caso-controllo, è stata osservata una relazione inversa tra le donne in post menopausa con un'alta assunzione di vitamina A (OR: 0.82, 95%CI: 0.68-0.98, p for trend = 0.01), β -carotene (OR: 0.81, 95% CI 0.68-0.98, p for trend = 0.009), α -carotene (OR: 0.82, 95% CI: 0.68-0.98, p for trend = 0.07), luteina/zeaxantina (carotenoidi) (OR: 0.83, 95% CI 0.68 - 0.99, p for trend = 0.02) [48- Mignone]. Boeke ha riportato i medesimi risultati, correlati però al consumo in adolescenza e al rischio di sviluppare malattie benigne del seno (OR 0.58; 95% CI: 0.34-1.00; P-trend = 0.03, per il consumo di β -carotene) [85].

Due studi di coorte invece non hanno riportato nessuna significatività per il rischio di cancro, evidenziando risultati invariati [66- Baer;86].

DISCUSSIONE

Dieta Mediterranea e Dieta occidentale

È stato osservato come i principali fattori di rischio per il cancro al seno siano influenzati dai due principali pattern dietetici. Tali fattori di rischio sono variazioni dello stesso tema: l'esposizione a un eccesso di ormoni femminili, tra cui gli estrogeni e il progesterone, porta a un rischio più elevato di cancro al seno.

È stato dimostrato come le donne che consumano una dieta di tipo occidentale, ricca di cibi di origine animale e di carboidrati raffinati con un ridotto apporto di cibi naturali vegetali raggiungano in anticipo la pubertà e quindi l'età del menarca e in ritardo la menopausa, prolungando così la loro vita fertile e aumentando di conseguenza l'esposizione ad alti livelli di ormoni femminili nell'arco della vita.

Frutta e verdura, vitamine e sali minerali

A partire dagli anni '70, numerose ricerche epidemiologiche, che hanno coinvolto centinaia di migliaia di persone e studiato decine di migliaia di casi di tumore, hanno confermato, al di là di ogni ragionevole dubbio, che chi mangia più verdure si ammala meno di cancro rispetto a chi mangia poche verdure [87].

E' stato descritto che la frutta e la verdura hanno un ruolo protettivo. Le verdure si presentano a basso contenuto calorico e costituiscono un'ottima fonte di vitamine, minerali e altri composti come salicilati, fitosteroli, saponine, glucosinolati, polifenoli, fitoestrogeni, solfuri, terpeni e lectine, che determinano le particolari proprietà che i vegetali hanno nei confronti di molte patologie tumorali e non solo. La modalità di cottura (bollite, al vapore, scottate, al forno, fritte...) di questi alimenti incide sulla qualità finale e sull'effetto che questi avranno sul nostro organismo. Se la cottura, in alcuni casi, riduce la disponibilità delle sostanze presenti, in altri la migliora. È il caso del beta-carotene contenuto nelle carote, il cui assorbimento migliora dopo una blanda cottura; anche il licopene contenuto nel pomodoro viene assorbito meglio dopo cottura. [88]

Le fibre presenti nella frutta e verdura hanno un ruolo fondamentale nel rischio di cancro al seno per la loro capacità di abbassare il livello delle concentrazioni di estrogeni circolanti attraverso l'inibizione del riassorbimento intestinale di estrogeni escreti nella bile e per l'aumento della loro escrezione fecale. Le fibre alimentari inoltre, possono diminuire la

resistenza dell'insulina e il fattore di crescita insulino-simile (IGF), l'aumento del quale è associato ad un alto rischio di tumore al seno, come dimostrato in diversi studi, incluso lo studio EPIC [89;90;91].

Frutta e verdura sono ricche, oltre che di fibre, di altre sostanze come i polifenoli che svolgono un'azione antiossidante, riducendo la crescita delle cellule implicate nello sviluppo del cancro al seno [30- Rossi].

In particolare il consumo di verdure appartenenti alla famiglia delle Cruciferae (cavolo, verza, rapa, broccolo ecc.) è molto importante per la prevenzione del cancro. Questa gamma di verdure contiene due molecole, il sulforafano e l'indolo-3-carbinolo (I3C), che hanno dimostrato avere la proprietà di detossificare l'organismo da sostanze cancerogene e di impedire l'evoluzione delle cellule pre-cancerose. Inoltre favoriscono l'apoptosi e inibiscono l'angiogenesi. L'indolo-3-carbinolo, un glucosinolato, è conosciuto per la sua azione antiestrogenica controllando il metabolismo degli estrogeni e inibendo la crescita tumorale (alcuni tipi di carcinoma mammario sono estrogeno-dipendenti); il sulforafano, appartenente alla famiglia degli isotiocianati, invece, accelera l'eliminazione di sostanze cancerogene dall'organismo e favorisce l'apoptosi [88- Villarini LIBRO].

E' stato dimostrato che così come la verdura, anche la frutta ha effetti antitumorali e antiossidanti grazie alla presenza di numerose sostanze al suo interno come acido ellagico, quercetina, antocianine e altri fitocomposti (frutti rossi), o carotenoidi (frutta e verdura di colore arancione, rosso).

Le verdure e i cibi vegetali proteggono probabilmente attraverso numerosi meccanismi, ma il più importante (o almeno il più studiato) è legato al contenuto di sostanze antiossidanti, fra cui vitamina C, vitamina E, beta-carotene (precursore della vitamina A) e altri carotenoidi, vari polifenoli, composti solforati, che impediscono l'attivazione di molte sostanze cancerogene e proteggono le strutture cellulari e lo stesso DNA dall'aggressione di sostanze ossidanti che si generano nei normali processi metabolici [87-Berrino LIBRO].

Il tessuto mammario, è stato visto, essere sensibile all'esposizione di fattori ambientali durante l'adolescenza. I carotenoidi, un gruppo di pigmenti che si possono trovare nella frutta e nella verdura, hanno proprietà antiossidanti e anti-proliferative e possono ridurre il rischio di cancro al seno; in particolare di malattie benigne del seno, fattore di rischio per lo sviluppo di cancro [85- Boeke].

Proteine e grassi vegetali, cereali integrali

Le proteine vegetali hanno un ruolo protettivo nei confronti dell'insorgenza del cancro, e in particolare del cancro al seno. Molti studi hanno riportato l'importanza di coniugare proteine vegetali con cereali integrali, limitando quelli industrialmente raffinati, in quanto costituiscono una fonte di energia completa. Franco Berrino, direttore del Dipartimento di medicina Preventiva e Predittiva dell'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, nel suo libro "Il cibo dell'uomo" ha affermato che "i cereali, purché mangiati nella loro integralità, associati ai legumi e ad una certa quota di semi oleosi e di verdure, e occasionalmente a cibo animale, offrono una perfetta combinazione alimentare, con la giusta quantità di carboidrati, che ci garantiscono una costante disponibilità di energia per la vita quotidiana, di proteine complete di tutti gli aminoacidi indispensabili per il ricambio delle strutture cellulari, di grassi di buona qualità, che assicurano il funzionamento di complessi sistemi biofisici e biochimici che controllano l'equilibrio dell'organismo, di fibre indigeribili che nutrono migliaia di miliardi di microbi che convivono nel nostro intestino contribuendo alla nostra nutrizione e alla nostra salute, di vitamine, di sali minerali e di un'infinità di altri fattori che da un lato sono indispensabili al corretto svolgimento di reazioni chimiche vitali e dall'altro ci proteggono da sostanze tossiche estranee o prodotte dal nostro stesso metabolismo" [87- Berrino LIBRO]. I legumi e i cereali integrali, contenendo un buon quantitativo di fibre costituiscono una risorsa indispensabile per l'organismo, poiché bilanciano i livelli d'insulina secreti dal pancreas regolando il glucosio nel sangue; i cereali integrali non raffinati rilasciano il glucosio in modo più lento rispetto alle farine raffinate, i legumi invece rallentano la velocità di assorbimento del glucosio, forniscono proteine di buona qualità e mantengono il colesterolo a bassi livelli [88- Villarini LIBRO].

Utile ricordare l'importanza che svolge per l'organismo l'assunzione di frutta secca e semi oleosi, alimenti che apportano proteine e amminoacidi essenziali, acidi grassi polinsaturi, fibre, vitamine, minerali, come calcio, fosforo e ferro. Tra le numerose proprietà nutritive di questi alimenti emergono l'azione antiossidante di contrasto ai radicali liberi (Vitamina A -alfa e gamma tocoferolo-, selenio e resveratrolo), antitumorale (vitamina A), antidolorifica e antinfiammatoria. I semi di lino sono una fonte eccezionale di lignani, fitoestrogeni che concorrono nell'abbassamento di rischio di cancro alla mammella, e di acido alfa-linoleico, acido grasso essenziale della famiglia degli omega 3 con effetto antinfiammatorio. Anche l'olio extravergine d'oliva, tipico dello stile alimentare

Mediterraneo contiene l'acido grasso monoinsaturo "oleico", ed inoltre è ricco di vitamine E,A,K e D, con note proprietà antiossidanti [92].

Acidi grassi polinsaturi (PUFA, omega 3, 6, 9)

Il pesce ha proteine simili a quelle della carne, per la loro composizione in amminoacidi essenziali. La percentuale di grassi varia in modo considerevole a seconda dei diversi tipi di pesce, dallo 0.5% del merluzzo fino al 20% del salmone. Per il 20-25% si tratta di grassi saturi, ma la rimanente percentuale è rappresentata dai grassi insaturi, in particolare i preziosi omega 3. Questi svolgono un ruolo fondamentale nel ridurre l'infiammazione, nel controllare la coagulazione e i livelli di trigliceridi. Murff nel 2011 ha condotto uno studio su una coorte di donne cinesi, spiegando l'azione dei grassi omega 6 e omega 3 sull'organismo. I PUFA n°6, come l'acido linoleico (ALA) e l'acido arachidonico (ARA) potenzialmente promuovono meccanismi di cancerogenesi, attraverso la produzione di eicosanoidi proinfiammatorie (come prostaglandina E2), promuovendo l'angiogenesi e ostacolando i meccanismi di apoptosi nelle cellule tumorali [54- Murff]. Contrariamente i PUFA n°3 come l'acido eicosapentaenoico (EPA) e l'acido docosaesaenoico (DHA) riducono il rischio di carcinogenesi mammaria poiché alterano la composizione delle membrane cellulari fosfolipidiche inibendo il metabolismo degli ARA e la produzione di eicosanoidi, così come modulando l'espressione e la funzione di numerosi recettori, fattori di trascrizione e molecole di segnalazione. L'assunzione di grassi omega-3 con la dieta, quindi il consumo di pesce e semi oleosi sembrerebbe avere un effetto protettivo nello sviluppo di cancro al seno. [93]

Fitoestrogeni, isoflavoni, lignani (soia)

La soia è il legume più ricco di proteine (oltre il 40%) e presenta un alto contenuto di isoflavoni, fitoestrogeni, un gruppo di sostanze di derivazione vegetale, strutturalmente e funzionalmente simili all'estradiolo, estrogeno prodotto dalle ovaie. Tali strutture condivise comprendono una coppia di gruppi ossidrilici e un anello fenolico, che è richiesto per il legame ai recettori degli estrogeni ER alfa, ER beta e la posizione di questi gruppi ossidrilici sembra essere un importante fattore nel determinare le loro abilità di legare i recettori degli estrogeni ER e di attivare la trascrizione [94].

Molti studi epidemiologici hanno da sempre riportato la bassa incidenza del tumore al seno in tutti quei paesi con un alto consumo di soia (soprattutto i paesi Asiatici, Cina, Giappone, rispetto ai paesi occidentali). Tuttavia è necessario fare chiarezza perchè il ruolo di queste sostanze sulla prevenzione del cancro al seno rimane controverso, soprattutto è necessario specificare se la loro assunzione debba avvenire in particolari periodi della vita di una donna (adolescenza, pre o post menopausa).

Esistono quattro classi principali di fitoestrogeni: lignani, isoflavoni, coumestani e stilbeni; tuttavia lignani e isoflavoni sono i più comuni nella dieta. I lignani si possono trovare in numerose piante; nella porzione legnosa della pianta, nel tegumento dei semi e nello strato di crusca dei cereali. La più grande fonte dietetica di lignani sono i semi di lino, seguiti da cereali integrali, ortaggi e the. Gli isoflavoni sono la forma più comune dei fitoestrogeni e la risorsa maggiore, assumibile con la dieta, si può trovare nella soia (ceci e piselli verdi contengono isoflavoni, ma i loro livelli sono due ordini di grandezza inferiori rispetto alla soia) [26- Duffy]. Gli isoflavoni riducono il rischio di cancro al seno, soprattutto nelle donne in pre-menopausa grazie alla loro struttura biochimica. Essi, infatti, sono strutturalmente simili all'estrogeno mammario 17 β estradiolo, e esercitano un'azione agonista od antagonista in diversi tessuti target; in competizione con gli estrogeni si legano ai recettori per gli estrogeni, e hanno quindi un effetto anti-estrogenico. [60- Lee]. Numerosi studi hanno evidenziato come una dieta ricca di alimenti a base di soia e derivati decresca i livelli di estradiolo nel sangue. [95;96;97] Queste evidenze quindi risultano particolarmente interessanti in relazione a quella grossa fetta di tumori estrogeno-progesterone positivi, le cui cellule cancerose rispondono alla quantità di ormoni circolanti.

Carboidrati e indice glicemico (cereali raffinati)

Nel 2007 il Fondo Mondiale per la Ricerca sul Cancro (WCRF), il cui obiettivo è di promuovere la prevenzione primaria dei tumori attraverso la ricerca e la divulgazione della conoscenza sulle loro cause, ha concluso un'opera ciclopica di revisione di tutti gli studi scientifici sul rapporto fra alimentazione e tumori. Vi hanno contribuito oltre 100 ricercatori, epidemiologi e biologi, di una ventina di centri di ricerca fra i più prestigiosi del mondo. Dai risultati, solo quelli più solidi, sono state sviluppate dieci raccomandazioni.

Di tutti i fattori di rischio per il cancro che sono emersi, il sovrappeso risulta quello più solidamente dimostrato. Da qui la raccomandazione di evitare cibi ad alta densità calorica, che contengono molti grassi e zuccheri, soprattutto il consumo di bevande zuccherate. Sono generalmente ad alta densità calorica i cibi industrialmente raffinati, precotti e confezionati, che contengono elevate quantità di zucchero e grassi, quali i cibi comunemente serviti nei fast food.

Dal 1996 la Fondazione Istituto Nazionale dei Tumori di Milano ha iniziato una serie di esperimenti alimentari - il progetto DIANA - per ridurre gli alti livelli di ormoni sessuali che caratterizzano le donne ad alto rischio di sviluppare un tumore mammario. Non si sa ancora se producano essi stessi i danni al DNA necessari alla formazione di un tumore, ma certamente ne favoriscono lo sviluppo perché stimolano la proliferazione delle cellule mammarie. È stato visto che alti livelli di insulina nel sangue portano ad un aumento degli androgeni, sia stimolando l'ovaio a produrli, sia stimolando l'ipofisi a produrre l'ormone responsabile della produzione ovarica di androgeni, l'LH, l'ormone luteinizzante. Gli androgeni poi sono trasformati in estrogeni nell'ovaio stesso e, soprattutto dopo la menopausa, in altri tessuti, in particolare nel tessuto adiposo.

Il progetto DIANA (Dieta e Androgeni) intende ridurre il livello di androgeni modificando la dieta, privilegiando cioè alimenti integrali rispetto agli zuccheri e ai carboidrati raffinati e ai grassi; in questo modo i livelli di insulina del sangue si riducono [98; 99].

L'insulina viene prodotta a seguito dell'aumento nel sangue dei livelli di glucosio; alimenti ad alto indice glicemico innalzano rapidamente la glicemia e di conseguenza promuovono la produzione di insulina. L'aumento dell'insulina nel sangue, non solo è responsabile dell'aumento dei livelli di ormoni sessuali, ma anche della concentrazione di alcuni fattori di crescita che favoriscono lo sviluppo di tumori della mammella e di altri organi. In particolare il fattore di crescita insulinosimile di tipo I, IGF-I, è uno dei principali fattori che stimolano la proliferazione cellulare e la crescita dei tessuti. Le donne che hanno un'alta concentrazione di questo fattore nel sangue hanno maggior rischio di ammalarsi di cancro al seno. I livelli del sangue di questa molecola dipendono direttamente dall'ormone della crescita, GH. Una dieta iperproteica, ricca di proteine animali e di latte, induce livelli alti di IGF-I. Con una cascata di meccanismi biochimici, si è visto come l'assunzione di cibi ad alto indice glicemico, ovvero zuccheri semplici e alimenti raffinati, induca la

produzione di insulina, fattori di crescita e ormoni, responsabili dell'aumento di rischio di cancro al seno nelle donne. La raccomandazione del mondo scientifico è quella di ridurre al minimo il consumo di cibi industrialmente raffinati (farine bianche, zucchero bianco), povere di sostanze nutritive e ricche in zuccheri semplici. [100]

Proteine animali e amminoacidi essenziali (metionina)

L'infiammazione è una difesa dell'organismo, indispensabile ma se dura troppo a lungo diventa essa stessa una causa di malattia. È necessario quindi, anche attraverso l'alimentazione ridurre questo stato infiammatorio. Le proteine animali (carni, formaggi) sono alimenti pro-infiammatori in quanto contengono al loro interno l'acido arachidonico, da cui l'organismo sintetizza le prostaglandine infiammatorie. Anche le carni conservate, per la presenza dei nitriti favoriscono l'infiammazione.

In molti studi sono stati rilevati alti livelli ematici di mediatori dell'infiammazione nelle persone che consumavano abitualmente cibi di provenienza animale, proteine e grassi (carni conservate, insaccati e salumi formaggi) e carboidrati e zuccheri raffinati (dolci, farine raffinate, bevande zuccherate) [88-Villarini LIBRO].

Grassi saturi e colesterolo (carni, burro e margarine)

Dalla ricerca si è rilevata un'associazione positiva tra il rischio di cancro al seno e il consumo di grassi saturi, in particolare di carne rossa, mentre altri tipi di alimenti di provenienza animale non ha dimostrato nessuna associazione, positiva o negativa. Gli studi hanno inoltre rilevato come il consumo di grassi animali in adolescenza aumenti il rischio di sviluppare malattie benigne del seno.

L'associazione tra l'assunzione di grassi con la dieta e il rischio di tumore è un tema frequentemente affrontato in letteratura, in particolare per il cancro al colon, al seno, all'ovaio e alla prostata. Studi ecologici negli ultimi 30 anni hanno dimostrato una correlazione statisticamente significativa tra l'introito dietetico di grassi e l'aumentata mortalità dovuta a diversi tipi di cancro, inoltre, studi sulle popolazioni migranti hanno

messo in luce l'aumentato rischio di ammalarsi associato a una dieta ricca di grassi animali. [101]

Inoltre, sulla base dei risultati del World Cancer Research Fund e l'American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR), che nel 2007 hanno revisionato 16 studi di coorte e 71 studi caso controllo, è emerso che esiste una correlazione positiva tra la carne rossa e processata (ricca di grassi saturi) e il cancro colon-rettale. [102]

E' opportuno sottolineare come solo il consumo di determinati tipi di grassi porti all'aumento del rischio di cancro, in questa sezione infatti verrà esaminato il consumo di grassi animali (in prevalenza quindi grassi saturi), avendo già in precedenza illustrato il potenziale ruolo protettivo dei grassi "sani" (polinsaturi, vegetali e del pesce).

In letteratura per il consumo di grassi mono-insaturi non è stata rilevata alcuna associazione positiva con il cancro per nessun sito; contrariamente, l'assunzione di grassi saturi è positivamente correlato ad un'aumentata incidenza di cancro al seno, al colon e alla prostata. [101-Laamiri]

Il consumo di grassi saturi con la dieta (carni processate, insaccati, salumi, burri e margarine animali..) può innalzare il rischio di sviluppare neoplasie in modo diretto (aumento dei livelli di ormoni-estrogeni e androgeni nel sangue) o in modo indiretto, ovvero attraverso l'aumento di peso e l'obesità. [103]

E' stato dimostrato che l'obesità, e le conseguenti "situazioni" che comporta (riduzione del movimento e dell'attività fisica, aumentati/alterati livelli di ormoni e fattori della crescita,..) , è un fattore di rischio conclamato per il cancro al seno [104].

L'eccesso di peso infatti può promuovere lo sviluppo di cancro attraverso molteplici meccanismi [105]:

- Una variazione nella concentrazione di ormoni endogeni (insulina, fattori della crescita IGF, ormoni sessuali), che possono alterare il bilancio tra la crescita cellulare e i meccanismi di apoptosi [106]
- L'iper-insulinemia che attiva a cascata una serie di vie di segnalazione intracellulari con funzione mitogenetica e anti-apoptotica [107]

- L'insulino-resistenza porta a una diminuzione negli SHBG (proteine leganti gli ormoni sessuali, che veicolano il trasporto di testosterone ed estradiolo) e inibisce la loro produzione nelle cellule del fegato [108]
- La decrescita nelle IGFBP (proteine leganti i fattori di crescita insulino-simili) porta di conseguenza all'aumento della frazione libera e biologicamente attiva di testosterone ed estradiolo, fattori di rischio noti per il cancro al seno [109].

Nello studio RCT di prevenzione alimentare del cancro alla mammella Women's Intervention Nutrition Study [110] è riportato che riducendo l'apporto di grassi saturi con la dieta, nelle donne decresce il rischio di ammalarsi; inoltre questo effetto positivo sembra essere associato a una moderata perdita di peso e ad un miglioramento dell'insulino-resistenza.

In una meta-analisi condotta da Wu nel 1999 è mostrato l'effetto deleterio del consumo di grassi con la dieta, a cui è associato in modo statisticamente significativo l'aumento del livello di ormoni circolanti (estradiolo), noto fattore di rischio per lo sviluppo di neoplasia alla mammella [111].

Note le numerose concause nell'associazione tra cancro al seno e grassi, è consigliabile ridurre l'apporto di grassi saturi con la dieta.

Latte, prodotti caseari, calcio e vitamina D

Per quanto riguarda il consumo di latte e prodotti caseari, è emersa una non chiarezza se questi siano protettivi o dannosi nei confronti del rischio di sviluppare il tumore al seno. Tuttavia molti studi hanno evidenziato l'effetto protettivo di calcio e vitamina D sul rischio di tumore al seno. In particolare è risultata importante l'assunzione di vitamina D, sia attraverso la dieta, sia come esposizione solare. Ne deriva la grande importanza di una dieta ricca di calcio (non attraverso supplementi, che invece aumentano il rischio) e vitamine fin dall'adolescenza, e di uno stile di vita sano con un tempo quotidiano all'aria aperta. Dati discordanti sono presenti in letteratura, circa la connessione tra l'assunzione di prodotti caseari e lo sviluppo di diversi tipi di cancro. Nel 2007 il World Cancer Research Fund e l'American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR) in un report hanno

concluso che il latte probabilmente decresce il rischio di cancro colonrettale, mentre una dieta ricca di calcio probabilmente accresce il rischio di cancro alla prostata: Ci sono limitate evidenze circa il consumo di latte e cancro alla vescica, ed insufficienti evidenze per tutti gli altri tipi di cancro [112].

The verde

Dalla ricerca è emerso che nell'assunzione di bevande solo il the verde ha un'azione protettiva nella comparsa di cancro, dovuta alle proprietà antimutagene e anticancerogene [80- Zhang 2007].

Ciò è spiegabile se si osserva la preparazione del the verde, nella quale la mancata ossidazione delle foglie di the verde permette che l'alto contenuto di polifenoli rimanga pressoché inalterato. E' stato studiato anche quale sia il metodo di preparazione dell'infuso affinché le sostanze antiossidanti vengano assorbite totalmente dall'organismo: si è visto che il 69-85% degli antiossidanti totali contenuti nelle foglie si trasferisce nell'acqua di infusione entro 5 minuti di infusione, mentre i restanti antiossidanti contenuti diventano solubili nei successivi 5 minuti [113]. E' stato notato inoltre che bere the verde lentamente favorisce un'assimilazione efficace delle catechine disponibili nel the [114]; i polifenoli del the dal tratto digestivo possono distribuirsi in modo diverso nei vari organi, incluso il tessuto della ghiandola mammaria [115]. L'assunzione regolare di infuso di the verde produce notevoli effetti benefici sulla salute, e ciò è imputabile alla presenza di sostanze antiossidanti presenti in grandi quantità, le cui maggiori molecole bioattive sono: epigallocatechina, epigallocatechina-3-gallato, epicatechina e epicatechina-3-gallato [116]. E' stato confermato che queste molecole agiscono in modo chemio-protettivo, inducendo le cellule cancerose all'apoptosi ed arrestando in questo modo la progressione del cancro [117].

Ruolo dell'infermiere nella prevenzione

Il ruolo dell'infermiere deve comprendere l'educazione della persona, intesa come indicazioni da dare ai pazienti e alla popolazione sana.

Questa responsabilità del professionista emerge in diversi articoli del Codice Deontologico dell'infermiere: l'Art. 2 "L'assistenza infermieristica [...] si realizza attraverso interventi [...] di natura intellettuale, tecnico-scientifica, gestionale, relazionale ed educativa"; l'Art. 19 "l'infermiere promuove stili di vita sani, la diffusione dei valori della cultura della salute e della tutela ambientale, anche attraverso l'informazione e l'educazione" [32-Ipasvi]. Il profilo professionale enuncia: "L'assistenza infermieristica preventiva, curativa, palliativa e riabilitativa è di natura tecnica, relazionale, educativa. Le principali funzioni sono la prevenzione delle malattie, l'assistenza ai malati e dei disabili di tutte le età e l'educazione sanitaria" [118].

L'organizzazione mondiale della sanità (OMS) afferma che l'educazione terapeutica "consiste nell'aiutare il paziente e la sua famiglia a comprendere la malattia ed il trattamento, a collaborare alle cure, a farsi carico del proprio stato di salute ed a conservare e migliorare la propria qualità di vita". L'infermiere deve allearsi con la persona e con il paziente per accompagnarlo nella conoscenza della propria malattia, soprattutto nel caso di patologie croniche.

Questa tesi vuole evidenziare l'importanza dell'infermiere nella prevenzione di tutte quelle malattie croniche e del tumore al seno in particolare, attraverso un'adeguata informazione rivolta a tutta la popolazione femminile.

Si è ipotizzato di creare un opuscolo informativo per informare ed educare le donne ai fattori di rischio del tumore al seno; in particolare i fattori di rischio modificabili legati all'alimentazione. L'opuscolo contenente una serie di raccomandazioni generali sull'alimentazione e sugli stili di vita sani da adottare, si ipotizza sia fruibile nei luoghi per la salute maggiormente frequentati dalle donne: i consultori, le cliniche ginecologiche, gli ambulatori del medico di base, i dipartimenti di prevenzione.

Tra gli argomenti da affrontare emerge l'importanza di una dieta sana prevalentemente di origine vegetale, l'importanza di scegliere e saper leggere le etichette alimentari, associati a uno stile di vita sano: non fumare, svolgere regolare attività fisica, tenere sotto controllo i livelli di stress.

CONCLUSIONI

Dalla revisione della letteratura sulla tematica alimentazione come fattore preventivo di neoplasia al seno è emerso che questa gioca un ruolo chiave nella comparsa e nello sviluppo di patologia tumorale. Un'alimentazione sana, naturale e bilanciata previene e protegge inoltre da numerose malattie cronico-degenerative. La dieta deve basarsi sul consumo di cibi prevalentemente di origine vegetale, tra cui frutta e verdura, cereali integrali e granaglie, oli e proteine vegetali (legumi, frutta a guscio e semi oleosi). Come ricorda il Prof. Marcello Ticca, presidente dell'INRAN (Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione), le proteine animali sono necessarie per il buon funzionamento dell'organismo a patto che queste siano di origine naturale, gli animali siano allevati all'aperto e alimentati naturalmente, senza l'aggiunta di ormoni o antibiotici per aumentare la massa grassa dell'animale, e la carne non sia addizionata da nitriti, nitrati o altri conservanti di sintesi chimica. Il consumo di prodotti animali deve essere accorto, in quanto induce uno stato infiammatorio a carico soprattutto dell'intestino e del sistema digestivo. Il consumo di questi alimenti dev'essere accompagnato naturalmente da abbondanti quantità di verdura e frutta, che, grazie alle note proprietà antiossidanti, bilancia la reazione pro-infiammatoria dei cibi acidi come la carne e i formaggi.

Quanto meno un cibo è lavorato, tanto meglio è per il nostro organismo. Da evitare tutti quei cibi industrialmente lavorati e processati, che del cibo "vero" ricordano solo l'immagine riportata sulla confezione, e il cui sapore è dato da zuccheri, conservanti e aromi di sintesi chimica.

Un'ultima riflessione sul pensiero del filosofo Feuerbach, che già a metà '800 asseriva: *"Noi siamo quello che mangiamo"*. Il cibo e il modo in cui ci alimentiamo influenza profondamente il nostro stato di benessere psico-fisico, i livelli di energia e di conseguenza il nostro stato di salute. La vita stessa si basa sulla trasformazione di sostanze, così come avviene con la digestione; dai cibi che introduciamo vengono liberate energia ed efficienza che permettono il funzionamento della complessa macchina che è il corpo umano. L'alimentazione sotto questa veste diventa un rito, alimentarsi si fonde con il termine più carico di significati, *nutrirsi*. Le piante si nutrono di acqua e di luce, noi a nostra volta consumando le piante assorbiamo la vita, la luce, produciamo benessere e armonia.

La responsabilità della nostra salute è unicamente individuale. Lo stile di vita che ogni giorno si sceglie, si rispecchia sullo stato di salute.

Quale operatore sanitario orientato alla salute delle persone, l'infermiere ha il compito di "guidare", orientando le scelte di vita e di salute; mettere in comunicazione il mondo medico con la popolazione generale, aumentare la consapevolezza del potere individuale di alimentarsi bene e stare in salute, è il passo vincente per la prevenzione di tutte le malattie, in particolare il cancro.

BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

1. Jemal A, Bray F, Center MM et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011 Mar-Apr;61(2):69-90
2. <http://www.tumoreal seno.info/html/cnt/it/epidemiologia.asp> ultimo accesso 13/10/2015
3. <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/document/acspc-031941.pdf> Am. Cancer Soc. 2012; Cancer Facts & Figures 2012. Atlanta, ultimo accesso 13/10/2015
4. <http://www.cancer.org/Cancer/BreastCancer/OverviewGuide/breast-cancer-overview-survival-rates> Am. Cancer Soc. (2011) Survival Rates for Breast Cancer. Atlanta, ultimo accesso 13/10/2015
5. Smeltzer SC, Bare BG, Hinkle JL. Brunner Suddarth. *Infermieristica medico-chirurgica*: 2, (2010) a cura di Nebuloni G, IV edizione, Casa editrice Ambrosiana
6. <http://www.airc.it/tumori/tumore-al-seno.asp> ultimo accesso 13/10/2015
7. Vrieling A, Buck K, Kaaks R, Chang-Claude J. Adult weight gain in relation to breast cancer risk by estrogen and progesterone receptor status: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2010 Oct;123(3):641-9.
8. 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.
9. Harvie M, Howell A, Evans DG. Can diet and lifestyle prevent breast cancer: what is the evidence? *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2015; 35: 66-73.
10. McTiernan A, Kooperberg C, White E, Wilcox S, Coates R, Adams-Campbell LL, Woods N, Ockene J; Recreational physical activity and the risk of breast cancer in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Cohort Study. *JAMA.* 2003 Sep 10;290(10):1331-6.
11. 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
12. Meier-Abt F, Bentires-Alj M. How pregnancy at early age protects against breast cancer. *Trends Mol Med.* 2014 Mar;20(3):143-53
13. Zeisel SH. Nutrigenomics and metabolomics will change clinical nutrition and public health practice: insights from studies on dietary requirements for choline. *Am J Clin Nutr.* 2007 Sep;86(3):542-8.
14. Sieri S, Chiodini P, Agnoli C, Pala V, Berrino F et al. Dietary Fat Intake and Development of Specific Breast Cancer Subtypes *Journal of the National Cancer Institute.* 04/2014; 106(5).

15. Zhang CX, Ho SC, Lin FY et al. Dietary fat intake and risk of breast cancer: a case-control study in China. *Eur J Cancer Prev.* 2011 May;20(3):199-206.
16. Mattisson I, Wirfalt E, Wallstrom P et al., 2004 High fat and alcohol intakes are risk factors of postmenopausal breast cancer: A prospective study from the Malmo diet and cancer cohort. *International Journal of Cancer*, 110(4), 589-597)
17. Toniolo P, Riboli E, Shore RE, Pasternack BS. Consumption of meat, animal products, protein, and fat and risk of breast cancer: a prospective cohort study in New York. *Epidemiology.* 1994 Jul;5(4):391-7.
18. Zheng W, Gustafson DR, Sinha R, et al. Well-done meat intake and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1998 Nov 18;90(22):1724-9.
19. Ambrosone CB, Freudenheim JL, Sinha R et al. Breast cancer risk, meat consumption and N-acetyltransferase (NAT2) genetic polymorphisms. *Int J Cancer.* 1998 Mar 16;75(6):825-30.
20. King MC, Marks JH, Mandell JB et al. 2003 Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science*, 302(5645), 643-646
21. Wu AH, Yu MC, Tseng CC, Pike MC. Epidemiology of soy exposures and breast cancer risk. *British Journal of Cancer* (2008) 98, 9–14.
22. Messina M, McCaskill-Stevens W, Lampe JW (2006) Addressing the soy and breast cancer relationship: review, commentary, and workshop proceedings. *J Natl Cancer Inst* 98: 1275–1284
23. Gilani GS, Anderson JJB (2002) *Phytoestrogens and Health*. Champaign, IL, USA: AOCS Press.
24. Keinan-Boker L, van Der Schouw YT, Grobbee DE, Peeters PH. Dietary phytoestrogens and breast cancer risk. *Am J Clin Nutr.* 2004 Feb;79(2):282-8.
25. Peeters PH, Keinan-Boker L, van der Schouw YT, Grobbee DE. Phytoestrogens and breast cancer risk. Review of the epidemiological evidence. *Breast Cancer Res Treat.* 2003 Jan;77(2):171-83.
26. Duffy C, Perez K, Partridge A. Implications of phytoestrogen intake for breast cancer. *CA Cancer J Clin.* 2007 Sep-Oct;57(5):260-77.
27. Gikas PD, Mokbel K. Phytoestrogens and the risk of breast cancer: a review of the literature. *Int J Fertil Womens Med.* 2005 Nov-Dec;50(6):250-8.
28. Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS et al. van den Brandt PA. Alcohol and breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies. *JAMA.* 1998 Feb 18;279(7):535-40.

29. Fagherazzi G, Vilier A, Boutron-Ruault MC, Mesrine S, Clavel-Chapelon F. Alcohol consumption and breast cancer risk subtypes in the E3N-EPIC cohort. *Eur J Cancer Prev.* 2015 May;24(3):209-14.
30. Rossi RE, Pericleous M, Mandair D, Whyand T, Caplin ME. The role of dietary factors in prevention and progression of breast cancer. *Anticancer Research* 34: 6861-6876 (2014)
31. Modena S. *Trattato di Senologia*. Ed. Piccin, 6/2006, volume unico
32. Codice deontologico dell'infermiere: <http://www.ipasvi.it/norme-e-codici/deontologia/il-codice-deontologico.htm> ; ultimo accesso: 01/11/15
33. Kroenke, CH, Fung TT, Hu FB, and Holmes MD. 2005. Dietary patterns and survival after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol.* 2005 Dec 20;23(36):9295-303
34. Schwingshackl L, Hoffmann G. Adherence to Mediterranean diet and risk of cancer: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies. *Cancer Med.* 2015 Oct 16;135(8):1884-97.
35. Mourouti N, Kontogianni MD, Papavagelis C et al. Adherence to the Mediterranean diet is associated with lower likelihood of breast cancer: a case-control study. *Nutr Cancer.* 2014; 66(5):810-7.
36. Buckland G, Travier N, Cottet V et al. Adherence to the mediterranean diet and risk of breast cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition cohort study. *Int J Cancer.* 2013 Jun 15;132(12):2918-27.
37. Cottet V, Touvier M, Fournier A et al. Postmenopausal breast cancer risk and dietary pattern in the E3N-EPIC prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 2009 Oct, 14; 170(10):1257-67.
38. Link LB, Canchola AJ, Bernstein L et al. Dietary patterns and breast cancer risk in the California Teachers Study cohort. *Am J Clin Nutr.* 2013 Dec;98(6):1524-32.
39. Agurs-Collins T, Rosenberg L, Makambi K, Palmer JR, and Adams-Campbell L. Dietary patterns and breast cancer risk in women participating in the Black Women's Health Study. *Am J Clin Nutr.* 2009 Sep;90(3):621-8.
40. Sieri S, Krogh V, Pala V et al. Dietary patterns and risk of breast cancer in the ORDET cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers and Prev* 2004;13(4). April 2004
41. Terry P, Suzuki R, Hu FB, Wolk A. A prospective study of major dietary patterns and the risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* Vol. 10, 1281–1285, December 2001
42. Shannon J, Ray R, Wu C et al. Food and botanical groupings and risk of breast cancer: a case-control study in Shanghai, China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005 Jan;14(1):81-90

43. Murtaugh MA, Sweeney C, Giuliano AR et al. Diet patterns and breast cancer risk in Hispanic and non-Hispanic white women: the Four-Corners Breast Cancer Study. *Am J Clin Nutr.* 2008 Apr;87(4):978-84.
44. Cui X, Dai Q, Tseng M et al. Dietary Patterns and Breast Cancer Risk in the Shanghai Breast Cancer Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007 Jul;16(7):1443-8
45. Hirose K, Matsuo K, Iwata H Tajima K. Dietary patterns and the risk of breast cancer in Japanese women. *Cancer Sci.* 2007 Sep;98(9):1431-8
46. Boggs DA, Palmer JR, Wise LA et al. Fruit and Vegetable Intake in Relation to Risk of Breast Cancer in the Black Women's Health Study. *Am J Epidemiol.* 2010 Dec 1;172(11):1268-79.
47. Fung TT, Chiuve SE, Willett WC et al. Intake of specific fruits and vegetables in relation to risk of estrogen receptor-negative breast cancer among postmenopausal women. *Breast Cancer Res Treat.* 2013 Apr;138(3):925-30.
48. Mignone LI, Giovannucci E, Newcomb PA et al. Dietary Carotenoids and the Risk of Invasive Breast Cancer *Int J Cancer.* 2009 Jun 15;124(12):2929-37
49. Cade JE, Burley VJ, Greenwood DC and the UK Women's Cohort Study Steering Group. Dietary fibre and risk of breast cancer in the UK Women's Cohort Study. *Int J Epidemiol.* 2007 Apr;36(2):431-8
50. Mattisson I, Wirfalt E, Johansson U et al. Intakes of plant foods, fibre and fat and risk of breast cancer – a prospective study in the Malmo Diet and Cancer cohort. *Br J Cancer.* 2004 Jan 12;90(1):122-7
51. Liu Y, Colditz GA, Cotterchio M, Boucher BA, and Kreiger N. Adolescent dietary fiber, vegetable fat, vegetable protein, and nuts intake and breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat.* 2014 Jun;145(2):461-70
52. Berkey CS, Willett WC, Tamimi RM et al. Vegetable protein and vegetable fat intake in pre-adolescent and adolescent girls and risk for benign breast disease in young women. *Breast Cancer Res Treat.* 2013 Sep;141(2):299-306
53. Farvid MS, Cho E, Chen WY, Eliassen AH, Willett WC. Dietary protein sources in early adulthood and breast cancer incidence: prospective cohort study. *BMJ.* 2014 Jun 10;348:g3437
54. Murff HJ, Shu XO, Li H et al. Dietary Polyunsaturated Fatty Acids and Breast Cancer Risk in Chinese Women: A Prospective Cohort Study. *Int J Cancer.* 2011 Mar 15;128(6):1434-41

55. Thiébaud ACM, Kipnis V, Chang SC 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;99:451–62
56. Stripp C, Overvad K, Christensen J et al. Fish Intake Is Positively Associated with Breast Cancer Incidence Rate *J Nutr*. 2003 Nov;133(11):3664-9.
57. Shu XO, Jin F, Dai Q et al. Soyfood Intake during Adolescence and Subsequent Risk of Breast Cancer among Chinese Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001 May;10(5):483-8.
58. Wu AH, Wan P, Hankin J et al. Adult and adolescence soy intake and risk of breast cancer in Asian-Americans *Carcinogenesis*. 2002 Sep;23(9):1491-6.
59. Zhu YY1, Zhou L, Jiao SC, Xu LZ. Relationship Between Soy Food Intake and Breast Cancer in China. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2011;12(11):2837-40.
60. Lee SA, Shu XO, Li H et al. Adolescent and adult soy food intake and breast cancer risk: results from the Shanghai Women’s Health. *Am J Clin Nutr*. 2009 Jun;89(6):1920-6.
61. Cho E, Spiegelman D, Hunter D et al. Premenopausal Dietary Carbohydrate, Glycemic Index, Glycemic Load, and Fiber in Relation to Risk of Breast Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003 Nov;12(11 Pt 1):1153-8.
62. Wen W1, Shu XO, Li H et al. Dietary carbohydrates, fiber, and breast cancer risk in Chinese women. *Am J Clin Nutr*. 2009 Jan;89(1):283-9.
63. Lajous M, Boutron-Ruault MC, Fabre A, Clavel-Chapelon F, and Romieu I. Carbohydrate intake, glycemic index, glycemic load, and risk of postmenopausal breast cancer in a prospective study of French women. *Am J Clin Nutr*. 2008 May;87(5):1384-91.
64. Romieu I, Lazcano-Ponce E, Sanchez-Zamorano LM, Willett W, Hernandez-Avila M. Carbohydrates and the Risk of Breast Cancer among Mexican Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004 Aug;13(8):1283-9.
65. Kruk J. Association between Vegetable, Fruit and Carbohydrate Intake and Breast Cancer Risk in Relation to Physical Activity. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(11):4429-36.
66. Baer HJ, Schnitt SJ, Connolly JL et al. Adolescent Diet and Incidence of Proliferative Benign Breast Disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003 Nov;12(11 Pt 1):1159-67.
67. Sieri S, Krogh V, Ferrari P et al. Dietary fat and breast cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr*. 2008 Nov;88(5):1304-12.
68. Kim EHJ, Willett WC, Colditz GA et al. Dietary Fat and Risk of Postmenopausal Breast Cancer in a 20-year Follow-up. *Am J Epidemiol*. 2006 Nov 15;164(10):990-7.

69. Sangrajang S, Chaiwerawattana A, Ploysawang P. Obesity, Diet and Physical Inactivity and Risk of Breast Cancer in Thai Women. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14(11):7023-7.
70. Taylor EF, Burley VJ, Greenwood DC, Cade JE. Meat consumption and risk of breast cancer in the UK Women's Cohort Study. *Br J Cancer*. 2007 Apr 10;96(7):1139-46
71. Cho E, Spiegelman D, Hunter DJ et al. Premenopausal Fat Intake and Risk of Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2003 Jul 16;95(14):1079-85
72. 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.
73. Gong Z, Ambrosone CB, McCann SE et al. Associations of dietary folate, vitamin B6, B12 and methionine intake with risk of breast cancer among African American (AA) and European American (EA) women. *Int J Cancer*. 2014 Mar 15;134(6):1422-35.
74. Hjartaker A, Thoresen M, Engeset D, Lund E. Dairy consumption and calcium intake and risk of breast cancer in a prospective cohort: The Norwegian Women and Cancer study. *Cancer Causes Control*. 2010 Nov;21(11):1875-85.
75. Su X, Colditz GA, Collins LC et al. Adolescent Intakes of Vitamin D and Calcium and Incidence of Proliferative Benign Breast Disease. *Breast Cancer Res Treat*. 2012 Jul;134(2):783-91.
76. McCullough ML, Rodriguez C, Diver WR et al. Dairy, Calcium, and Vitamin D Intake and Postmenopausal Breast Cancer Risk in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005 Dec;14(12):2898-904.
77. Engel P, Fagherazzi G, Bouttin A et al. Serum 25(OH) vitamin D and risk of breast cancer: a nested case-control study from the French E3N cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010 Sep;19(9):2341-50.
78. Yousef FM, Jacobs ET, Kang PT et al. Vitamin D status and breast cancer in Saudi Arabian women: case-control study. *Am J Clin Nutr*. 2013 Jul;98(1):105-10
79. Rohan TE, Negassa A, Caan B et al. Low-fat dietary pattern and risk of benign proliferative breast disease: a randomized, controlled dietary modification trial. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2008 Sep;1(4):275-84.
80. Zhang M, Holman CD, Huang JP, Xie X. Green tea and the prevention of breast cancer: a case-control study in Southeast China. *Carcinogenesis*. 2007 May;28(5):1074-8.
81. Ganmaa D, Willett WC, Li TY, Feskanich D et al. Coffee, tea, caffeine, and risk of breast cancer: a twenty two-year follow-up. *Int J Cancer*. 2008 May 1;122(9):2071-6

82. Stevens VL, McCullough ML, Sun J, Gapstur SM. Folate and other one-carbon metabolism-related nutrients and risk of postmenopausal breast cancer in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. *Am J Clin Nutr.* 2010 Jun;91(6):1708-15.
83. Martha J, Shrubsole MJ, Jin F, Dai Q et al. Dietary Folate Intake and Breast Cancer Risk: Results from the Shanghai Breast Cancer Study. *Cancer Res.* 2001 Oct 1;61(19):7136-41.
84. Lajous M, Lazcano-Ponce E, Hernandez-Avila M, Willett W, Romieu I. Folate, Vitamin B6, and Vitamin B12 Intake and the Risk of Breast Cancer Among Mexican Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006 Mar;15(3):443-8.
85. Boeke CE, Tamimi RM, Berkey CS, et al. Adolescent Carotenoid Intake and Benign Breast Disease. *Pediatrics.* 2014 May;133(5):e1292-8.
86. Sesso HD, Buring JE, Zhang SM, Norkus EP, Gaziano JM. Dietary and Plasma Lycopene and the Risk of Breast Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005 May;14(5):1074-81.
87. Berrino F. *Il cibo dell'uomo La via della salute tra conoscenza scientifica e antiche saggezze.* Franco Angeli Editore, Marzo 2015
88. Villarini A, Allegro G. "Prevenire i tumori mangiando con gusto. A tavola con DIANA" Ed Sperling e Kupfer, VII edizione 2009
89. Yu H, Rohan T. Role of the insulin-like growth factor family in cancer development and progression. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1472-89.
90. Rinaldi S, Peeters PH, Berrino F et al. IGF-I, IGFBP-3 and breast cancer risk in women: The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Endocr Relat Cancer* 2006;13:593-605.
91. Ferrari P, Rinaldi S, Jenab M et al. Dietary fiber intake and risk of hormonal receptor-defined breast cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. *Am J Clin Nutr.* 2013 Feb;97(2):344-53.
92. Villarini A. "Scegli ciò che mangi. Guida ai cibi che aiutano a proteggere la salute". Sperling & Kupfer, 2011 II edizione
93. Liu J, Ma DW. The Role of n-3 Polyunsaturated Fatty Acids in the Prevention and Treatment of Breast Cancer. *Nutrients.* 2014 Nov; 6(11): 5184-5223.
94. Mense SM, Hei TK, Ganju R, Bhat HR. Phytoestrogens and breast cancer prevention: possible mechanisms of action. *Environ Health Perspect.* 2008 Apr;116(4):426-33.
95. Lu LJ, Anderson KE, Grady JJ, Nagamani M. Effect of soya consumption for one month on steroid hormones in premenopausal women: implication for breast cancer risk reduction. *Cancer Epidemiol Bio- markers Prev* 1996; 5:63-70.

96. Lu LJ, Anderson KE, Grady JJ, Kohen F, Nagamani M. Decreased ovarian hormones during a soya diet: implications for breast cancer prevention. *Cancer Res* 2000; 60:4112–21.
97. Nagata C, Kabuto M, Kurisu Y, Shimizu H. Decreased serum estrogen concentration associated with high dietary intake of soy products in premenopausal Japanese women. *Nutr Cancer* 1997; 29:228-33.
98. Berrino F, Bellati C, Secreto G et al. Reducing bioavailable sex hormones through a comprehensive change in diet: the Diet and Androgens (DIANA) randomized trial. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2001, 10:25-33.
99. Kaaks R, Bellati C, Venturelli E et al. Effects of dietary intervention on IGF-I and IGF-binding proteins, and related alterations in sex steroid metabolism: the Diet and Androgens (DIANA) randomized trial. *European Journal of Clinical Nutrition* 2003, 57:1079-88.
100. D'Alessandro A & De Pergola G. Mediterranean Diet Pyramid: A Proposal for Italian People. *Nutrients*. 2014 Oct; 6(10): 4302–4316.
101. Laamiri FZ, Otmani A, Ahid S, Barkat A. Lipid profile among Moroccan overweight women and breast cancer: a case-control study. *Int J Gen Med*. 2013; 6: 439–445.
102. WCRF/AICR. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. Washington, DC: WCRF/AICR, 2007.
103. Kuller LHJ Dietary fat and chronic diseases: epidemiologic overview. *Am Diet Assoc*. 1997
104. Lahmann PH, Hoffmann K, Allen N et al. Body size and breast cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer And Nutrition (EPIC). *Int J Cancer*. 2004 Sep 20; 111(5):762-71 Jul;97(7 Suppl):S9-15.
105. Renehan AG, Roberts DL, Dive C. Obesity and cancer: pathophysiological and biological mechanisms. *Arch Physiol Biochem*. 2008 Feb; 114(1):71-83.
106. Larsson SC, Wolk A. Excess body fatness: an important cause of most cancers. *Lancet*. 2008;371:536–537.
107. Dossus L, Kaaks R. Nutrition, metabolic factors and cancer risk. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008;22:551–571.
108. Plymate SR, Jones RE, Matej LA, Friedl KE. Regulation of sex hormone binding globulin (SHBG) production in HepG2 cells by insulin. *Steroids*. 1988;52:339–340.
109. Crave JC, Lejeune H, Brebant C, Baret C, Pugeat M. Differential effects of insulin and insulin-like growth factor I on the production of plasma steroid-binding globulins by human hepatoblastoma-derived (Hep G2) cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:1283–1289.

110. 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.
111. Wu AH, Pike MC, Stram DO. Meta-analysis: dietary fat intake, serum estrogen levels, and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1999 Mar 17; 91(6):529-34.
112. Abid Z, Cross AJ, Sinha R. *Am J Clin Nutr.* Meat, dairy, and cancer. 2014 Jul;100 Suppl 1:386S-93S
113. Phipps RP. The second international scientific symposium on tea and human health. *Nutrition* 1999;15:968-971
114. Yang CS, et al. Human salivary tea catechin levels and catechin esterase activities: implication in human cancer prevention studies. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 1999;8:83-89.
115. Suganuma M, et al. Green tea and cancer chemoprevention. *Mutat. Res.* 1999;428:339-344.
116. Butt MS, Ahmad RS, Sultan MT, Qayyum MM, Naz A. Green tea and anticancer perspectives: updates from last decade. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2015;55(6):792-805
117. Ahmad N, Feyes DK, Nieminen AL, Agarwal R, Mukhtar H. Green tea constituent epigallocatechin-3-gallate and induction of apoptosis and cell cycle arrest in human carcinoma cells. *J Natl Cancer Inst.* 1997 Dec 17;89(24):1881-6.
118. D.M. 14 settembre 1994, n. 739, art.1 - Profilo professionale dell'infermiere

ALLEGATI

Tabella I – caratteristiche degli studi di coorte

Author and year of publication	Country; study population; age	Duration of follow-up; mean FU	Outcome assessment; outcome definition	Exposure assessment	Exposure measure
McCullough et al 2005	USA; Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort, 68, 567 postmenopausal women (50-74 years in 1992-1993)	Follow-up from 1992-2001; (536,815 person-years of follow-up) mean follow-up: 7.8 years	Incident cancer defined as a new diagnosis of nonfatal or fatal breast cancer after enrollment. We included all interval reported breast Reported ER and PR (estrogene and progesterone receptor) status through medical record reports and cancer registries when documented	Calcium, vitamin D and dairy product intakes measured in 1992-1993 using a semiquantitative 68 item food frequency questionnaire (FFQ)	Calcium, dairy products and vitamin D
Baer et al 2003	USA; Nurses' Health Study II: 29,494 women, aged 33-53 years in 1998, (the same women in 1989 aged 25-44 years)	165,141 person-years of follow-up, mean follow-up: 5.5 years	Incident cancer assessed with breast biopsies; cancer classified as normal or non proliferative, proliferative without atypia or atypical hyperplasia according to the criteria of Dupont and Page.	Semiquantitative food frequency questionnaire with 131 items to assess the consumption of 122 foods and beverages during adolescence (13-18 years)	Fat consumption (and types of fat) micronutrient intakes, fruit and vegetables consumption
Jonas et al 2003	USA; Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort, 63,307 healthy postmenopausal women (40-87 years) in 1992	Follow-up: 5 years;	Incident breast cancer cases identified by self reported on the 1997-1998 follow up questionnaire and verified by medical records or state cancer registries	Diet was assessed by a 68-item food frequency questionnaire from which we calculated dietary glyceimic index and glyceimic load	Insulin and insulin-like growth factor-I (IGF-I) dietary glyceimic index, glyceimic load, BMI, weight gain, physical activity
Buckland et al 2013	Europe; 335,062 women (35-70 years old) recruited from 1992 to 2000	Mean follow-up: 11 years (3,671,490 person-years)	Population cancer registries of Denmark, Italy, Netherlands, Norway, Spain, Sweden and UK. Self reported BC cases were verified using clinical and pathological records	Self administered semi-quantitative food frequency questionnaire; Adherence to the MD was estimated through an adapted relative mediterranean diet score.	Mediterranean Diet (MD)
Link et al 2013	USA (California); 91,779 women between 1995 and 2009	mean follow-up: 14.1 years	Mailed questionnaire in 1995-1996. The cohort followed annually; exclusion after cancer diagnosis, change for address and death. Cancer diagnoses were determined by linkage with the California Cancer Registry	A 103-item food-frequency questionnaire (Block, 1995) was administered to assess dietary intake. Principal components factor analysis (PCFA) was used to identify dietary	5 dietary patterns

				patterns.	
Stevens et al 2010	USA; Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort 70,656 postmenopausal women aged 50-74 years enrolled in 1992-1993	Follow-up from 1992-1993 to 2005 (13 years)	Non-fatal cases ascertained through self report on the follow-up questionnaires (in 1997, 1999, 2001, 2003 and 2005) and verified through medical records or state cancer registries and fatal cases identified with the National Death Index	A semiquantitative 68-item food frequency questionnaire FFQ to assess intakes of folate, methionine, vitamin B6, vitamin B12 and other nutrients. Dietary exposures updated in 1999 using a 152-item semiquantitative FFQ (Willett)	Dietary and total Folate, methionine, dietary and total vitamin B6, dietary and total vitamin B12
Sesso et al 2005	USA; Women's Health Study prospective cohort study: 39,876 healthy women aged >45 years in 1992	9.9 years of follow-up (mean: 7 years)	Self-reported diagnosis of breast cancer. Follow-up questionnaires completed every 6 months during the first year, then annually. Medical records by Endpoints Committee confirmed the diagnosis of invasive and in-situ BC.	A 131-item semiquantitative food frequency questionnaire (Willett), including unit or portion size Dietary lycopene intake was calculated in mg x day and based on food tables (Harvard School of Public Health, Boston, MA)	Dietary lycopene containing in foods and plasma lycopene, other carotenoids
Su et al 2010	USA; Nurses' Health study II 29,480 women in 1998, 34-52 years	Follow-up: 8 years (from 1993 to 2000)	First diagnosis of BBD confirmed by biopsy from hospital pathology departments, coded by the study pathologists. BC classified in benign breast lesions as nonproliferative, proliferative disease without atypia and atypical hyperplasia.	Semi-quantitative food frequency questionnaire including specified unit or portion size of each food or beverage item in high school	Fiber and sources of fiber, nuts
Su et al 2012	USA; Nurses' Health Study II, 29,480 women in 1998	8.8 years mean follow-up	Biopsy-confirmed BBD diagnosis between the 1993-2001 questionnaire; Pathology confirmed proliferative BBD with or without atypia was the outcome of interest	A semi-quantitative 124-item high-school food frequency questionnaire HS-FFQ about the nurses' usual dietary intake during adolescence (13-18 years). 8 categories including main dishes, bread/cereal/grains, fruits, vegetables, condiments, snack foods/desserts, dairy products, and beverages. Included unit or portion size and frequency of consumption.	Vitamin D and calcium; dairy products
Berkey et al 2013	Boston, Massachusetts; 9,039 girls aged 9-15 years in 1996, followed to age 30 years, from all 50	Follow-up 1996-2001, (in 2003, 2005, 2007, 2010)	Biopsy-confirmed benign breast disease BBD	Self-administered semi quantitative food frequency questionnaire, validated for adolescents	Intake of vegetable protein and vegetable fat and foods high in vegetable protein or fat

	states who are daughters of NHS II participants			
Boeke et al 2014	Boston, Massachusetts; 6593 adolescent girls	Follow-up: 1996-1997	Reported diagnosis of BBD on follow-up questionnaire (2005, 2007, 2010) by a health care provider or confirmed by biopsy. Fibroadenoma was the most common BBD occurred (70%).	Participants reported their habitual dietary intake in 1996, 1997, and 1998 on the Youth/Adolescent Food Frequency Questionnaire (YFAQ)
Boggs et al 2010	USA; Black Women's Health Study: 51,928 women aged 21-69 years in 1995	follow up every 2 years; 12 years of follow up	Incident cases of breast cancer ascertained through self-report on biennial follow-up questionnaires between 1995 and 2007. Medical record or cancer registry data obtained for 85% of cases, and 99% confirmed BC.	Usual diet was assessed through a food frequency questionnaire (FFQ) with 68-item in 1995 and 85-item in 2001
Cade et al 2007	UK; 17,781 postmenopausal and 15,591 pre-menopausal women between 1995-1998, aged 35-69 years	Mean follow-up: 7.5 years	National Statistics, National Health Service central register: All malignant breast cancers registered after the subjects returned their questionnaire were taken as newly incident cancers	A detailed assessment of diet using a 217-item self-administered food frequency questionnaire (FFQ) based on that used in the Oxford arm of the European Prospective Investigation into Cancer (EPIC) study.
Cho, 2003	USA, Nurses's Health Study II, 90,655 premenopausal women aged 26 to 46 years in 1991	695,036 person-year follow up, mean FU =7,7 years	Biennial questionnaires mailed between 1993-1999 used to identify newly diagnosed breast cancers; The National Death Index was searched for non responders. Hospital and pathology records confirmed 98% of BC.	A semiquantitative FFQ obtained in 1991 and 1995 to assess usual dietary intake during the past year. Included food or beverages portion size and frequency of consumption. Fat intake calculated on U.S. Department of Agriculture food composition data
Cho et al. 2003	USA, Nurses's Health Study II, 90,655 premenopausal women aged 26 to 46 years in 1991	695,036 person-year follow up, mean FU =7,7 years	Biennial questionnaires mailed between 1993-1999 used to identify newly diagnosed breast cancers; The National Death Index was searched for non responders. Hospital and pathology records confirmed 98% of BC.	A semiquantitative FFQ sent to women in 1991-1995 to assess usual dietary intake during the past year.. Included food or beverages portion size and frequency of consumption. Carbohydrate content of food and frequency of consumption (servings of the food/day) used to calculate GL and GI.
Collins et al 2009	USA; Black Women's Health	443,742 person-years	Incident breast cancer ascertained by self-report in the 1997, 1999, 2001, 2003, 2005, and 2007	In 1995 a 68-items food-frequency questionnaire (FFQ) used to assess
				Total and saturated fat, protein,

	Study 50,778 women aged 21-69 years in 1995	of follow-up; followed biennially from 1995 through 2007	questionnaires or through the National Death Index. Pathology reports identify ER or PR receptor status	average food intake over the previous year, including portion size and frequency of consumption (9 categories) for each food.	carbohydrates, dietary fiber, calcium, iron, vitamin C, folate, and B-carotene
Cottet et al 2009	France; E3N-EPIC cohort, 65,374 women	568,084 person-years of follow-up; mean follow-up: 9.7 years (1993-2005)	Classification of first primary invasive postmenopausal breast cancer by ICD-O. Classification by ER-PR status and by histologic type (ductal, mixed ductal-lobular; lobular; tubular). Pathology reports confirmed the diagnosis (98%).	A self-administered diet history questionnaire assess the consumption of 208 foods and beverages, including portion sizes and frequency of food group consumption.	“Western” pattern and “Healthy” or “Mediterranean” pattern
Farvid et al 2014	USA; Nurses' Health Study, 88,803 premenopausal women, aged 24-43 years in 1989	1,725,419 person years of follow-up; 20 years of follow-up (1991-2011)	Incident cases of invasive breast carcinoma, identified through self report and confirmed by pathology report	A 131-item semi-quantitative food frequency questionnaire in 1991, 1995, 1999, 2003, and 2007 assess usual dietary intake in the past year. Food intake during adolescence was measured in 1998 using a 124 item food frequency questionnaire with foods consumed during the period of high school (1960-1980)	Dietary protein sources
Fung et al 2013	Boston, Massachusetts; Nurses' Health Study; 75,929 women aged 38-63 years	Follow-up: 24 years (1984-2008)	Diagnosis of incident breast cancer in the past 2 years ascertained by self-report in biennial questionnaire. Medical records reviewed for confirmation. Pathology reports classified by ER and PR status.	A self-administered semi-quantitative FFQs assess average food intake over the preceding year, including standard portion size and frequency of consumption for each food.	Intake of specific fruit and vegetable
Gamma et al 2008	Boston, Massachusetts; Nurses' Health Study, 85,987 females	1,715,230 person-years of follow-up; mean follow-up: 20 years	Incident breast cancer diagnosis obtained by self-reports and confirmed by medical records. Pathology reports gave information on estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PR) status.	Diet assessed with a 60-item food frequency questionnaire (FFQ) including caffeine-containing foods and beverages: coffee, tea, cola, carbonated beverages with caffeine, and chocolate. Information about portion size and frequency of consumption.	Coffee, tea, caffeine consumption
Hjartaker et al 2009	Norway; Norwegian Women and Cancer study (NOWAC); 64,904 women	557,753 person-years of follow-up average 8.6	Incident breast cancer cases identified by questionnaire, linked to the Cancer Registry Norway verified. Histological type confirmed by cancer registries. In situ breast cancers were	Dietary information was collected by means of a semi-quantitative food frequency section in the questionnaire. The participants were	Dairy consumption and calcium intake

		years	not regarded as breast cancer	asked to record their average consumption of various food-item during the last year	
Kim et al 2006	USA; 80,375 women	20 years of follow-up (1980-2000)	Diagnosis of breast cancer ascertained from self-reports on the questionnaire and confirmed by medical records. Only invasive breast cancer cases were included. ER and PR status confirmed by reviewing pathology reports.	A FFQs used to assess diet and dietary habits, including portion size and frequency of over the past year.	Dietary fat
Lajous et al 2008	France; E3N French study, 62 739 postmenopausal women	follow-up: 9 years; 410,314 person-years, mean follow-up: 6.5 years	Incidental cases of breast cancer were identified by self-report on the 1994, 1997, 2000, and 2002 questionnaires. Medical record confirmed the diagnosis. Physicians individually contacted to obtain pathology reports ER and PR status.	A 208-items food-frequency questionnaire used to assess usual dietary intake during the past year. Information about frequency of consumption of a given list of foods and food groups.	Carbohydrate intake, glycemic index GI, dietary glycemic load GL
Lee et al 2009	China; Shanghai Women's Health Study, 73,223 Chinese women, aged 40–70 y	540,156 person-years of follow-up; mean follow-up: 7.4 years	Cohort followed by active biennial surveys and periodic linkage with Shanghai Cancer Registry and the Shanghai death certificate registry. Diagnosis verified by medical charts and pathology reports from hospitals.	A validated quantitative food-frequency questionnaire (FFQ) used to assess usual dietary intake. The FFQ covered all soy foods consumed in urban Shanghai; Information about portion size (unit of time) and frequency of consumption for each specific food or food group consumed during the previous year.	Soy food intake
Lin et al 2008	Boston, Massachusetts; Nurses' Health Study II, 39,268 premenopausal women	7 years of follow-up (1998-2005)	Incident cases of breast cancer ascertained by biennial follow-up questionnaire and National Death Index. Medical records and pathology reports provided information on ER and PR status of the tumor	Food-Frequency Questionnaire used to estimate current adult red meat intake (1991-1995). Adolescent diet measured using the 124-item HS-FFQ, including questions on main dishes, bread and cereals, fruits, vegetables, condiments, snack foods, dairy products, and beverages consumed during adolescence (1960-1980)	Red meat intake
Mattsson et al 2004	Sweden; Malmo Diet and Cancer Study, 11,726 postmenopausal	89,602 person-year of follow-up; mean follow-up: 7.6	The National Swedish Cancer Registry provided data until Dec. 1999; additional information until end of follow-up (Dec. 2001) obtained from the Southern Swedish Regional Tumour	A diet questionnaire used for assessment of meal pattern, consumption frequencies and portion sizes of regularly eaten foods	Plant foods, fibre and fat intake

	women	years	Registry. Cases were diagnosis of invasive breast cancer or breast cancer in situ during follow-up	
Murf et al 2011	Shanghai, China; Shanghai Women's Health Study, 75,571 cancer free women	583,998 person-years of follow-up; mean follow-up: 7.7 years	All breast cancer cases identified through cancer registry matches verified by medical charts from the diagnostic hospital. For this study included all incident breast cancer cases diagnosed from baseline enrollment to December 2007	Dietary polyunsaturated fatty acids (PUFA)
Shikany et al 2011	USA; Women's Health Initiative, 148,767 women	Mean follow-up: 8 years	Self-reports of breast cancer confirmed by medical records review. Central adjudication and coding followed at the Clinical Coordinating Center using standard Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) guidelines. ER and PR status obtained reviewing pathology reports	Glycemic Load, Glycemic Index and Carbohydrate
Shin et al 2002	USA; Nurses' Health Study, 88,691 women	16 years of follow-up	Biennial questionnaire assessed incident cases of BC. Medical records obtained for breast cancer cases confirmed the self-report	Dairy products, calcium, vitamin D
Sieri et al 2004	Italy (Varese); ORDET study, 8,984 women (recruited from 1987 to 1992)	81,634 person-years of follow-up; mean follow-up: 9.5 years	Cancer incidence information, available from the local cancer registry (Lombardy Cancer Registry) linked to the ORDET file to identify breast cancer cases incident up to December 1999; 96.3% of cases are confirmed histologically or cytologically	Dietary patterns: "salad vegetables", "western", "canteen" and "prudent"
Sieri et al 2008	Europe; European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition; 319,826 women aged 20-70	Mean follow-up: 8.8 years	Cases ascertained by population-based cancer registries in 7 of the participating countries. In France, Germany, Greece, and the Italian center of Naples, various methods were used to identify cases, including consulting health insurance records and regional or national pathology	Total dietary fat and fat subtypes

	years		registries.		
Stripp et al 2003	Denmark; "Diet, Cancer and Health" 23,693 postmenopausal women aged 50-64 years	Mean follow-up: 4.8 years	Information on cancer occurrence obtained through record linkage to the Danish Cancer Register, (information on all cancers in Denmark). Information on ER status obtained from The Danish Breast Cancer Co-operative Group,	Dietary information obtained from a 192-item food frequency questionnaire (FFQ) received by mail before a visit to one of the two study clinics. Information on habitual diet during the preceding year, including portion size and frequency of consumption. 24 of the 192 foods covered intakes of different types of fish.	Total fish intake and fat content and preparation method of the fish
Taylor et al 2007	UK; UK Women's Cohort Study, 35,372 women aged 35-69 years	Median follow-up: 8 years	Incident malignant breast cancer and cause of death were coded according to the ICD-O 9/10.	217 item postal food-frequency questionnaire	Meat consumption
Terry et al 2001	Sweden; 61,463 women aged 40-76 years	Mean follow-up: 9.6 years	Identified incident cases of invasive breast cancer occurred through December 31, 1998 matched with the computerized National Swedish Cancer Registry	A self-administered food frequency questionnaire included 67 commonly eaten foods, including, on average, frequency of consumption over the past 6 months.	3 Dietary patterns: "healthy", "western", "drinker"
Thiebaut et al 2007	USA; National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study, 188,736 postmenopausal women aged 50-71 years (1995-1996)	Mean follow-up: 4.4 years	Cancer incidence in the cohort ascertained by probabilistic linkage to cancer registries covering the eight states. Vital status ascertained by annual link-age to Social Security Administration Death Master File by cancer registry linkage, and through responses to mailings	124-item food-frequency questionnaire to assess usual diet, inquiring about frequency of consumption and portion size. 21 questions about sugar free, low fat, caffeine free, or whole grain food and details about additions and types of fats, creamers, or sweeteners added to foods or used in food preparation	Fat consumption
Touillaud et al 2007	France; E3N cohort, 58,049 postmenopausal French women	383,425 person-years of follow-up median follow-up, 7.7 years	Self-report incident diagnosis of BC on follow-up questionnaire, confirmed by pathology reports from the patients or their doctors. Information on the combined ER and PR status of the breast tumors was available for 80% diagnosis.	A single validated self-administered diet history questionnaire, with 208 food and beverage items, assessed the usual diet during the previous year, mailed to each participant in June 1993 and returned between 1993-1997	Lignans intake (plant lignans:pinoresinol, lariciresinol, secoisolariciresinol, mataresinol and enterolignans:

					enterodiol and enterolactone)
Wen et al 2009	China; Shanghai Women's Health Study, 74,942 women aged 40–70 y	538,899 person-years of follow-up; mean follow-up: 7.35 years	Cohort followed by a combination of in-person surveys and periodic linkage to Shanghai Tumor Registry. Copies of medical charts obtained to verify cancer diagnosis and collect information on pathological characteristics of cancers.	A quantitative food-frequency questionnaire (FFQ) used to assess usual dietary intake, including, on average, portion size (grams per unit of time) and frequency of consumption of specific food or food group over the past year. FFQ covered 90% of foods commonly consumed in urban Shanghai.	Carbohydrate, Glycemic Index GI, Glycemic Load GL, dietary fiber
Yamamoto et al 2003	Japan; Japan Public Health Center-Based Prospective Study on Cancer and Cardiovascular Diseases (JPHC Study), 21,852 Japanese female residents, aged 40–59 years in 1990	209,354 person-years of follow-up; mean follow-up: 9.5 years	A specific cancer registry for the JPHC Study collected cancer incidence data on the study subjects (voluntary reports from local major hospitals, on-site visits to the hospitals, and records from the prefecture wide population-based cancer registry). Pathologists confirmed histological diagnosis of BC.	A self-administered questionnaire, regarding smoking status, habitual intake of foods and beverages, physical activity, personal and family history of diseases, occupation, educational level, personality and reproductive history. 38 questions concerned food consumption and two items dealt specifically with consumption of soy and isoflavones (“miso soup” and “soybeans, tofu, deep-fried tofu, and natto.”)	Soy food and isoflavone

Tabella II – Caratteristiche degli studi caso-controllo

Author and year of publication	Country; follow up (years); study population; age	Outcome assessment	Exposure assessment	Exposure measure	Data collection method
Mignone et al 2009	USA (Massachusetts, New Hampshire and Wisconsin); 5.707 cases and 6,389 controls; 1996 and 2001	Collaborative Breast Cancer Study; cases diagnosed with incident invasive breast cancer identified through state cancer registries	30-40 minute telephone interview including questions on breast cancer risk factors	Carotenoids, fruits and vegetables	Telephone interview providing information on intake fruits and vegetables intake (food survey)
Sangrajang et al 2013	Thailand; 1,130 cases and 1,142 controls	Cases were all new incident breast cancer patients histologically diagnosed at the National Cancer Institute in Bangkok (May 2002-March 2004 and August 2005-August 2006). Controls randomly selected from healthy women who visited patients admitted to the same hospital for other diseases	A semi-quantitative food frequency questionnaire assessed retrospective dietary intake (frequency and portion size for each food item) consumed during of 12-month before	Fruit, vegetables consumption, meat consumption (pork, chicken)	A structure questionnaire with demographic information, socioeconomic status, reproductive and medical history, residential history, physical activity, occupation and dietary habits.
Mouroufi et al 2014	Greece; 250 newly diagnosed breast cancer female patients and 250, 1-to-1 age-matched with the patients, controls between November 2010 and July 2012	Diagnosis of breast cancer of female patients defined by physical examination and biopsy	A 86-item food frequency questionnaire including frequency of consumption. Adherence to the Mediterranean dietary pattern assessed with MedDietscore (11-item composite dietary index with 0-55 scale point scoring). Reverse scale for food away from MD pattern. Higher values of this score indicate greater adherence to the MD	Mediterranean Diet (MD): non refined cereals, fruits, vegetables, potatoes, legumes, olive oil, fish, red meat, poultry, full fat dairy products, and alcohol	Face to face interviews to complete a standardized, validated questionnaire assessing various sociodemographic, clinical, lifestyle and dietary characteristics

Shannon et al 2005	China; breast cancer: 378 cases and frequency aged-matched controls	Medical records, biopsies and pathology slides obtained through July 2000. Tumor size, histologic diagnosis, and stage at diagnosis re-reviewed in Seattle.	Dietary data collected using an interviewer-administered food frequency questionnaire (FFQ) consisting in 115-food items, frequency of consumption, recent dietary changes, consumption of “Western” and fast food or other restaurant foods (20 items) and use of herbal remedies and supplements.	Total fruit and vegetable, total soy food, legumes, milk products, total meat, eggs, total seafood, fish, rice (intake of selected food groups)	An interviewer-administered food frequency questionnaire and risk factor questionnaire
Zhang et al 2006	China; 2004, 2005; 1009 incidence cases female patients aged 20-87 years, 1009 age-matched controls, healthy women	Cases were new diagnosis of invasive breast ductal carcinomas or in situ carcinoma. All diagnoses histopathologically confirmed after surgery	Face-to-face interview using a validated and reliable questionnaire collected information on duration, frequency, quantity, preparation, type of tea consumption, diet and lifestyle	Tea consumption, lifestyle factors	Cases interviewed in breast surgery wards (within 3 months after diagnosis) and controls interviewed in the outpatient clinic of the same hospital
Yousef et al 2013	USA; 120 breast cancer cases (18-75 years) and 120 controls, with no history of breast cancer, from June to August 2009	Cases were female patients at King Fahd Hospital (KFH) with newly diagnosed stage I-IV breast cancer. Controls received standard medical check-ups (showed healthy by medical records).	15-items food-frequency questionnaire regarding intake of milk, dairy products, eggs, meats, fruit and vegetables or use of supplement of vitamin D and calcium, including portion size and frequency of consumption.	Vitamin D from foods, supplements and sun exposure	Questionnaires on diet and medical history, sun exposure, use of sun protection and physical activity. Serum samples to measure circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations
Toi et al 2013	Japan; 306 cases, with breast cancer and 662 controls, without past or present breast cancer, aged 40 to 55; recruited between October 2007 and march 2009	Cases defined as women who had undergone operation for the International Union against Cancer Tumor Node Metastasis Stage 0 or 1 unilateral or bilateral primary breast cancer at one of 14 study centers within one year prior to participant	Self-administered food frequency questionnaire. BLS consumption: Regular consumption (>4 times a week) or No consumption (<4 times a week).	Consumption of Lactobacillus casei Shirota beverages (BLS), soy intake	Self-administered questionnaire survey and interview. Intake of soy and consumption of beverages of Lactobacillus casei Shirota (age 10-12, age 20, and 10-15 years prior to the study) Diet, exercise, medical and family history.

Engel et al 2010	France; cases: 636 women; controls: 1,272 women follow-up period 10 years (1995-2005)	Diagnosis of breast cancer and pathology reports requested from attending physicians.	208-item dietary history questionnaire	25(OH) Vitamin D serum concentration	Collection of blood samples
Cui et al 2007	China, Shanghai Breast Cancer Study. Cases: 1,446 women (25-64 years) newly diagnosed with breast cancer from August 1996 to March 1998; 1,549 controls	Cases identified through Shanghai Cancer Registry. Cancer diagnoses confirmed by two senior pathologists. Controls selected from the Shanghai Resident Registry of permanent residents in urban Shanghai and frequency matched to cases by 5-year age groups.	Dietary interview with a structured questionnaire including 76 food items	Dietary patterns: "vegetable-soy" (tofu, cauliflower, beans, bean sprouts, green leafy vegetables) and "meat-sweet" (shrimp, chicken, beef, pork, candy, desserts).	Dietary interview with Frequency of consumption for each specific food or group of foods.
Chajes et al 2012	Mexico: 1,000 incident breast cancer cases and 1,074 controls matched to cases by age, health care system, and region, between 2004 and 2007	Cases new diagnosis of breast cancer, histologically confirmed in situ or invasive, reported by the Mexican Tumor Registry in 2002; secondary outcome: obesity status defined by BMI (normal weight 18.5<BMI<25; overweight 25<BMI<30; obese BMI>30)	ω -6 and ω -3 PUFA, and energy intakes were computed from FFQ by multiplying the average daily frequency consumption by the nutrient content of commonly used portion sizes	Dietary PUFA (ω -6 and ω -3)	A 104-item semi-quantitative food frequency questionnaire (FFQ) by in person-interview to assess dietary information

<p>Gong et al 2014</p>	<p>USA, New York; African American AA (1.582) and European American EA (14.34) women, aged 20–75 years. 1.493 cases and 1.423 controls</p>	<p>Cases: primary incident breast cancer histologically confirmed diagnosed in targeted hospitals within four boroughs of the metropolitan New York City (NYC) area from 2002–2008 and by population-based rapid case ascertainment in seven counties in New Jersey (NJ) from 2006–2012, through the NJ State Cancer Registry.</p>	<p>Food Frequency Questionnaire (FFQ) developed at Fred Hutchinson Cancer Research Center. Usual frequency of intake and portion size for 125 food and beverages consumed during the 12 months prior.</p>	<p>Dietary folate, vitamin B6, B12 and methionine</p>	<p>Interviews conducted with a structured questionnaire</p>
<p>Hirose et al 2007</p>	<p>Japan; 1.885 breast cancer cases, women aged 40–79 years and 22. 333 female non-cancer controls</p>	<p>Aichi Cancer Center Hospital registry detected cases among all first-visit outpatients: first diagnosis of BC histologically confirmed</p>	<p>Interviews and questionnaire including frequency and dietary habits (17 food items) 1 year previous.</p>	<p>Dietary patterns: “prudent”, “fatty”, “Japanese”, “salty”</p>	<p>Self-administered questionnaire: Dietary patterns: Prudent (vegetables and fruit, soybean curd, fish and milk); Fatty (meat and fatty foods); Japanese (cooked rice and miso soup); Salty (pickles, dried or salted fishes and salty foods)</p>
<p>Kim et al 2009</p>	<p>Korea; 358 cases of breast cancer and 360 controls, aged 25–77 years</p>	<p>Breast cancer cases enrolled at the Center for Breast Cancer, (National Cancer Center Hospital) in Korea between July 2007 and September 2008</p>	<p>A 103-items food frequency questionnaire (FFQ) to assess regular dietary intake during the previous year, including average frequency of consumption, portion size and daily nutrient intake.</p>	<p>Fish intake, especially ω-3 fatty acid consumption</p>	<p>A trained dietician using a structured questionnaire, collected information on demographics and lifestyle factors</p>

Korde et al 2009	California; 597 cases and 966 controls, (Chinese, Japanese, Filipino) aged 20-55 years, between 1983-1987;	Cases were first primary breast cancer histologically confirmed the Los Angeles County Metropolitan Statistical Area, in the San Francisco-Oakland Metropolitan Statistical Area, or Oahu, Hawaii	A 65-item (ethnicity-specific) food frequency questionnaires assessed usual dietary patterns, including frequency of consumption, during adolescent and adult life.	Soy exposure during childhood, adolescence and adulthood (fresh, dried or fried tofu, miso -soybean paste, and natto-fermented soybean)	Interviews by a trained staff using a structured questionnaires. Additional information about childhood diet (5-11y) with telephone interviews to participants' mothers (alive and living in the United States)
Kruk et al 2014	Poland; 858 cases and 1,085 controls, aged 28-79 years.	Cases: invasive breast cancer diagnosis histologically confirmed	A food frequency questionnaire, (18 main Polish-specific food group) assessed dietary habits. Reported usual frequency of consumption and portion size.	Vegetable, fruit and carbohydrate intake	Self-administered questionnaire including sociodemographic characteristics, current weight, high, lifestyle habits
Lajous et al 2006	USA, Massachusetts (Boston); 475 cases and 1,391 controls; Mexican women aged 23-87 years (1990-1995)	Cases: incident breast cancer identified in gynecologic, histologically confirmed by biopsies.	104 items semi-quantitative Food Frequency Questionnaire including portion size and frequency categories of consumption.	Folate, vitamin B6, and vitamin B12 intakes	Interviewers administered a questionnaire on sociodemographic variables and potential risk factors for breast cancer including reproductive and lactation history and diet.
Liu et al 2014	Canada (Toronto); 2,865 cases and 3,299 controls; aged 25-74 years between 2002 and 2003	First primary invasive breast cancer diagnosis, histologically confirmed, identified through the Ontario Cancer Registry	A 55-item food frequency questionnaire assessed childhood diet (10-15 years) including frequency of consumption and specified serving size. A modified 178-item Block FFQ used to measure adulthood dietary intake.	Dietary fiber, vegetable protein, vegetable fat and nuts	Cases and controls were mailed questionnaires including information on health conditions and behaviours, including diet during adolescence and adulthood.

Malin et al 2003	China (Shanghai): 1,459 cases and 1,556 frequency-matched controls, aged 25–64 years	Cases: new diagnosis of primary breast cancer (invasive or in situ) from Shanghai Cancer Registry between August 1996 and March 1998.	A 76-items Food Frequency Questionnaire (FFQ) covering 85% of foods consumed in Shanghai. Included frequency of consumption and food amount consumed per unit of time in the previous 5-year period	Fruits, vegetables and selected micronutrients	In-person interview with a validated FFQ assessed usual dietary habits and demographic information
Murtaugh et al 2008	USA: Arizona, New Mexico, Colorado, and Utah; Hispanic women (757 cases, 867 controls) and non-Hispanic white women (1524 cases, 1598 controls)	Cases identified by electronic rapid case ascertainment system (in Utah) or through normal registry operations (in the other states). Eligible cases had a histologically confirmed diagnosis for breast cancer (in situ or invasive)	A computerized, interviewer-administered dietary history questionnaire with 58 questions assessed food consumption (69 groups of foods).	Dietary patterns (Western, Prudent, Native Mexican, Mediterranean, and Dieter)	Interviews conducted in English or Spanish by trained and certified interviewers
Romieu et al 2004	Mexico: 473 cases and 1,391 controls aged 20–75 years,	Cases: Incident breast cancer, histologically confirmed by biopsies identified in 6 gynaecologic clinics in Mexico City	A Semi-quantitative 116 items-Food Frequency Questionnaires, developed by Willett and adapted to the Mexican population assessed dietary habits, including food frequency of consumption	Dietary carbohydrate and fats	Interviewers administered a questionnaire about sociodemographic variables and potential risk factors for breast cancer including reproductive and lactation history and diet.
Shrubsole et al 2001	Shanghai, China; 1321 cases and 1382 controls, 25–64 years of age	Cases identified with the Shanghai Cancer Registry: incident breast cancer newly diagnosed during the study period	Usual dietary habits assessed with an in-person, interviewer-administered 76-item food frequency questionnaire	Dietary folate, methionine, vitamin B12 and vitamin B6	In-person interview using a structured questionnaire, including anthropometric measurements

Shu et al 2001	China, Shanghai; 1.459 breast cancer cases and 1.556 age-matched controls, aged (25-64 years) from August 1996 to March 1998;	Cases were women newly diagnosed with breast cancer, through a rapid case ascertainment system, supplemented by the population-based Shanghai Cancer Registry. All diagnoses were confirmed by two senior pathologists through the review of slides	A detailed quantitative 76-food items FFQ assessed dietary intake information. A 17-food items FFQ assessed dietary habits during adolescence (13-15 years)	Soy-food: Tofu, soy-milk, soy products (dried/pressed tofu, bean cured cake or noodle, and fried tofu)	Face-to-face interviews using a structured questionnaire. Self-reported adolescent dietary intake; biological mothers (alive and resident in urban Shanghai) approached to assess daughter's soy dietary intake in adolescence
Wu et al 2002	California; 501 breast cancer cases, Chinese, Japanese or Filipino women aged 25-74 years and 594 controls during 1995-1998	Cases identified through Los Angeles County Cancer Surveillance Program (SEER Program) and the Statewide California Cancer Registry. Cases: women with a diagnosis of an incident breast cancer after January 1, 1995	Diet questionnaire on dietary intake during the year prior, including frequency of intake and the usual amounts consumed. Assessment of soy intake during adolescence (12-18 years) based on usual intake of tofu.	Soy intake during adult life	In-person interviews conducted using a standardized, structured questionnaire (intake pattern: 14 foods rich in soy)
Zhu et al 2011	China; 183 cases and 192 controls from January 2008-2011	Patients admitted to the General Hospital of PLA and the Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, China. Cases: women with newly diagnosed primary breast cancer between January 2008-2011	Dietary intake information assessed using an interviewer-administered 86-items food frequency questionnaire (FFQ) on habitual diet in the previous year.	Soy isoflavones	Face-to-face interviews using a structured questionnaire. Soy intakes: hard, soft or fried tofu; processed soy products: tofu curd, vegetarian chicken; soy milk; bean curd pudding; fresh or dried soybean.
Sulaiman et al 2011	Malaysia, Kuala Lumpur; 382 cases and 382 controls, aged 18-80 years, from January 2006 to December 2007.	Cases were women with first-primary breast cancer (excluded terminal cancer, stage IV)	Food intake assessed with a validated semi-quantitative food frequency questionnaire (FFQ) for local population. Included 200 food items, frequency of intake and serving size.	Fat intake	Face-to-face interviews with questionnaire (socio-demographic characteristics, medical history, reproductive factors, family history of breast cancer, use of hormones, smoking and alcohol consumption, BMI)

Tabella III – caratteristiche degli studi RCT

Author and year of publication	Country; follow up (years); study population; age	Duration of follow-up; mean FU	Outcome assessment	Exposure assessment	Exposure measure
Rohan et al 2008	USA; 48,835 postmenopausal women, aged 50-79 years without prior breast cancer from 1993 to 2005	Mean follow-up: 7.7 years	40 US clinical centers; baseline mammogram and clinical breast examination; incident cases: benign proliferative breast disease with or without atypia	The intervention group received an intensive behavioural modification (18 group sessions in the first year and quarterly maintenance sessions thereafter) Each participant was given her own total fat gram goal based on her height. The intervention emphasized self-monitoring techniques and motivational interviewing. Comparison group participants received health-related materials but not dietary changes. Dietary intake monitored using the Food Frequency Questionnaire (FFQ), administered at baseline and at 1 year following randomization and thereafter to about one third of participants each year in rotating sample.	Dietary Carbohydrate (grains), Dairy consumption and calcium intake
Prentice et al 2006	USA; 48,835 postmenopausal women, aged 50-79 years without prior breast cancer from 1993 to 2005	Follow-up: 9 years; Average follow-up 8.1 years	Women Study protocol: mammography screening at baseline and every 2 years thereafter in clinical. Cases: incident breast cancers; Self- report breast cancers verified by medical record and pathology report reviewed by centrally trained WHI physician adjudicators at each participating clinical centers.	The intervention group received an intensive behavioural modification (18 group sessions in the first year and quarterly maintenance sessions thereafter) Each participant was given her own total fat gram goal based on her height. The intervention emphasized self-monitoring techniques and motivational interviewing. Comparison group participants received health-related materials but not dietary changes. Dietary intake monitored using the Food Frequency Questionnaire (FFQ), administered at baseline and at 1 year following randomization and thereafter to about one third of participants each year in rotating sample.	Low-fat dietary pattern: prudent/healthy diet

Martin et al 2011	Canada; 4,690 women aged 30 to 65 years, with extensive mammographic density in at least 50% of the breast and randomized them to an intervention group or a comparison group	Mean follow-up: 10 years	Primary outcome: invasive breast cancer. Pathology reports obtained for all reported breast biopsies or any type of malignant disease.	The subject's usual meal pattern and primary sources of dietary fat and food preferences were assessed and subjects in the intervention group counselled with the aim of reducing fat intake to 15% of calories and increasing carbohydrate intake to 65%.	Dietary Carbohydrate (grains), Glycemic Index
Chlebowski et al 2006	Los Angeles; 2437 women, between February 1994 and January 2001	Mean follow-up: 60 months	Cases: histologically confirmed, resected, unilateral invasive breast carcinoma	The goal of the dietary intervention was to reduce percentage of calories from fat to 15% while maintaining nutritional adequacy.	Total and saturated fat

Tabella IV – Risultati degli studi di coorte

Author and year of publication	Measure association	Covariates	Conclusion
McCullough et al 2005	2,855 cases of BC. Intake of dietary calcium (>1.250 mg/dl) compared with <500 mg/dl: RR, 0.80 (95%CI, 0.67-0.95) intake of two or more servings of dairy products compared with <0.5 servings/d: RR, 0.81 (95% CI, 0.69-0.95) for ER+ tumors, dietary calcium: RR, 0.67 (95% CI, 0.51-0.88); dairy products RR, 0.73 (95% CI, 0.57-0.93); dietary vitamin D: RR, 0.74 (95% CI, 0.59-0.93)	Family history of breast cancer in a mother or sister, history of breast cyst, height, race, weight gain since age 18, education, age at menarche, age at menopause, age at first birth and number of live births, alcohol consumption, hormone replacement therapy, screening mammography, energy total fat	Dietary calcium and/or some other components in dairy products may modestly reduce risk of postmenopausal breast cancer
Baer et al 2003	470 cases of proliferative BBD. Intake of animal fat (highest quartile): RR, 1.33 (95% CI, 1.00-1.78) Vegetable fat (highest quartile): RR, 0.73 (95% CI, 0.55-0.96) Monounsaturated fat (highest quartile): RR, 1.52 (95% CI, 1.05-2.21) Fiber (highest quartile): RR, 0.75 (95% CI, 0.57-0.98)	Age in months, time period, age at menarche, menopausal status, BMI at age 18 years, history of breast cancer in mother or sister, alcohol intake between ages 18 and 22 years and multivitamin use between ages 13 and 18 years	Fiber intake during adolescence were inversely related to the incidence of proliferative BBD; vegetable fat intake were also inversely associated with risk of proliferative benign breast disease; monounsaturated fat intake during adolescence (derived mainly from animal sources) was positively associated with risk of proliferative benign breast disease. Confirmation of this associations may suggest a means for prevention of breast cancer

Jonas et al 2003	1442 incidence BC cases. No evidence of increased risk for breast cancer associated with high dietary glycemic load (RR=0.90; 95% CI, 0.76-1.08) or glycemic index (RR=1.03; 95% CI, 0.87-1.22)	Age at menarche, age at menopause, number of live births, age at first live birth, hormone replacement therapy, oral contraceptive use, family history of breast cancer in a mother or sister, personal history of breast cysts, education, BMI, adult weight gain from age 18, location of body weight gain by self report, height, physical activity, total energy, diethylstilbestrol use, alcohol use, race, smoking status	Dietary glycemic index and load were not associated with breast cancer risk in postmenopausal women. Future evaluations of glycemic index and breast cancer risk may be strengthened by longer follow up, more complete dietary information and measurement of plasma insulin and IGF-I levels
Buckland et al 2013	9,009 postmenopausal and 1,216 premenopausal BC cases. Postmenopausal women with high arMEDscore: HR, 0.93 (95% CI, 0.87-0.99); highest tertile of vegetables intake: HR, 0.93 (95% CI, 0.88-0.98); for ER-/PR- tumors, high arMED: HR, 0.80 (95% CI, 0.65-0.99); no association for premenopausal women	BMI, height, education level, smoking status, physical activity, age at menarche, ever use of oral contraception, ever breastfeed, age at first full term pregnancy, menopausal status at recruitment, ever use of HRT, saturated fat intake, alcohol intake at recruitment, total energy intake	the diet reduced the risk of breast cancer by 6% overall and by 7% in postmenopausal women. For tumor lacking the estrogen or progesterone receptors the diet reduced risk by 20% in postmenopausal women. This study also confirmed a previously observed lack of association between Mediterranean Diet and breast cancer in premenopausal women
Link et al 2013	4140 new cases of BC. Plant-based diet (for the highest compared with the lowest consumption quintile): RR: 0.85 (95% CI: 0.76-0.95); for ER-/PR- tumors: RR: 0.76 (95% CI, 0.48-0.91); salad and wine diet (for the highest compared with the lowest quintile), for ER+/PR+ tumors: RR: 1.29 (95% CI: 1.12, 1.49)	Race-ethnicity/birthplace, family history of breast cancer in a first degree relative, age at menarche, parity, age at first full term pregnancy, average daily caloric intake, average annual long term moderate physical activity, neighborhood-level socioeconomic status, history of a benign breast biopsy, age, BMI, height at baseline, menopausal status at baseline, HT use at baseline	On the 5 major dietary pattern identified in this cohort only plant-based and salad and wine patterns were associated with breast cancer risk overall. Greater adherence to the plant-based diet was associated with a reduced risk of breast cancer, whereas greater adherence to the salad and wine pattern was associated with an increased risk.

Stevens et al 2010	3898 incident cases of BC. dietary folate intake (for the highest quintile compared with the lowest quintile): RR, 1.12 (95% CI; 1.01-1.24); No association was found for total folate, vitamin B-6 or vitamin B-12	Race, education, family history of breast cancer, history of breast lump, HRT use, parity and age at first birth, age at menarche, age at menopause, BMI, energy and physical activity	this study suggest that dietary folate intake may be positively associated with postmenopausal breast cancer. However no dose-response relation was observed. The extent to which increased supplement use and folate fortification contributes to breast cancer warrants further research.
Sesso et al 2005	1,076 BC cases. no association between dietary or plasma lycopene was found	Prospective cohort study: age, total energy intake, randomized treatment assignments, lifestyle and clinical factors, dietary factors. Case-control study: randomized treatment assignments, plasma total cholesterol level, lifestyle, clinical and dietary factors	neither higher dietary nor plasma lycopene levels were associated with a reduced risk of breast cancer in middle-aged and older women.
Su et al 2010	682 proliferative BBD cases. Adolescent fiber intake (for the highest quintile): HR 0.75 (95%CI; 0.59, 0.96) High school intake of nuts and apples (>2 servings of nuts/week): HR: 0.64 (95% CI; 0.48, 0.85)	Age in months, total energy intake, age at menarche, menopausal status, average body size between ages 5 and 10 years, family history of breast cancer in mother or sister, alcohol intake between ages 18 and 22 years, multivitamin use between ages 13 and 18 years, recency and duration of oral contraceptive use, parity and age at first birth	These findings support the hypothesis that dietary intake of fiber and nuts during adolescence influence the risk of breast disease and may suggest a viable means for breast cancer prevention
Su et al 2012	682 proliferative BBD cases. adolescent total vitamin D intake (for the highest quintile compared with the lowest): HR: 0.79, (95% CI 0.61-1.01); Adolescent total milk intake (>3 servings/day vs <1 serving/day): HR: 1.41 (95% CI, 0.91-2.17)	Age, total energy, age at menarche, menopausal status, childhood body size, family history of breast cancer, alcohol intake between ages 18 and 22, adolescent multivitamin use, recency and duration of oral contraceptive use, parity, and age at first birth	Calcium intake during adolescence was not associated with proliferative BBD; vitamin D intake during adolescence may be important in the earlier stage of breast carcinogenesis. These findings, if confirmed, may suggest new pathways and strategies for breast cancer prevention

Berkey et al 2013	Vegetable fat (10 gm/day): OR, 0.72 (95% CI 0.53–0.98); vegetable fat and protein (serv/day) (nuts, peanuts, peanut butter.): OR, 0.32 (95% CI 0.13–0.79); vegetable protein (10 gm/day): OR, 0.64 (95% CI 0.43–0.95). A daily serving at 14 years of any one of the foods: OR = 0.34 (95% CI 0.16–0.75)	Age, energy intake, age at menarche, childhood adiposity, adolescent alcohol intake, and ever pregnant	Girls with a family history of breast cancer had significantly lower risk if they consumed these foods or vegetable fat. Consumption of vegetable protein, fat, peanut butter, or nuts by older girls may help reduce their risk of BBD as young women.
Boeke et al 2014	Beta-Carotene (comparing the highest to lowest quartile) OR: 0.58 (95% CI: 0.34–1.00); Alfa-Carotene and lutein/ zeaxanthin were also inversely associated with BBD, but the associations were not statistically significant	Age at the baseline questionnaire, family history of breast cancer in mother or aunt (mother's sister), mother's history of BBD, age at menarche, BMI, nulliparity, physical activity, and alcohol intake	Adolescent carotenoid intake may be associated with lower BBD risk. These findings suggest that BBD prevention in young women may be 1 of many positive health effects of fruit and vegetable consumption but they warrant further study
Boggs et al 2010	Total vegetable, ER-/PR- (for >2 servings/day relative to <4/week): RR: 0.57 (95% CI, 0.38, 0.85)	Energy intake, age at menarche, body mass index at age 18 year, family history of breast cancer (mother or sister), education, geographic region, parity, age at first birth, oral contraceptive use, menopausal status, age at menopause, menopausal hormone use, vigorous activity, smoking status, alcohol intake, and multivitamin use	Study findings suggest that frequent consumption of vegetables is inversely associated with risk of ER-/PR-breast cancer.
Cade et al 2007	350 postmenopausal and 257 premenopausal BC cases. highest quintile of fibre intake compared with the lowest quintile, for premenopausal women: HR: 0.48 (95% CI, 0.24–0.96)	Age, body mass index (BMI), physical activity (hours/day sufficiently vigorous to cause sweating), current smoking status, oral contraceptive use, HRT use, number of children, alcohol consumption and total energy intake at baseline.	These findings suggest that in premenopausal women, total fibre is protective against breast cancer; in particular, fibre from cereals and possibly fruit

Cho, 2003	714 BC cases. Highest quintile of fat intake: RR = 1.25 (95% CI, 0.98-1.59); highest quintiles of animal fat intake were 1.00 (referent), 1.28, 1.37, 1.54, and 1.33 (95% CI, 1.02-1.73; saturated fat: RR 1.41 (95% CI, 1.12-1.78); red meat: RR: 1.35 (95% CI 1.05-1.73); highest quintile of high fat dairy foods: RR 1.36 (95% CI, 1.06-1.75)	Smoking status, body mass index, height, age at menarche, oral contraceptive use, family history of breast cancer, history of benign breast disease, parity and age at first birth, menopausal status, and intakes of calories, protein, and alcohol	Intake of animal fat, mainly from red meat and high fat dairy foods, during premenopausal years is associated with an increased risk of breast cancer.
Cho et al. 2003	714 incident cases of BC. Women with BMI < 25 kg/m ² , the increasing quintiles of carbohydrate intake were 1.00 (referent), 0.87, 0.77, 0.66, and 0.62 (95% CI, 0.40–0.97; women with BMI > 25 kg/m ² , the corresponding RR: 1.00 (referent), 1.30, 1.35, 1.50, and 1.47 (95% CI, 0.84–2.59)	Smoking status, BMI, height, age at menarche, oral contraceptive use, family history of breast cancer, history of benign breast disease, parity and age at first birth, menopausal status, and intakes of calories, animal fat, and alcohol.	Our findings suggest that the associations between carbohydrate intake or glycemic load and breast cancer risk among young adult women differ by body weight. Our results do not support a strong association between fiber intake and breast cancer risk.
Collins et al 2009	1094 incident cases of BC. prudent dietary pattern in women with a BMI<25: RR: 0.64 (95% CI: 0.43-0.93); in premenopausal women: RR: 0.70 (95% CI: 0.52-0.96), ER-/PR-: RR: 0.52 (95% CI: 0.28-0.94)	Age, BMI, alcohol intake, education, age at menarche, parity and age at first live birth, family history of breast cancer, strenuous physical activity, energy intake, menopausal status, smoking status, and female hormone use	Our findings suggest that the prudent dietary pattern may protect against breast cancer in some black women.

Cottet et al 2009	2,381 postmenopausal invasive BC. “alcohol/Western” pattern, ER-/PR-: HR: 1.20 (95% CI, 1.03-1.38); “healthy/Mediterranean” pattern, ER-/PR-: HR: 0.85 (95% CI: 0.75-0.95)	Age, educational level, geographic area at baseline, body mass index, height, family history of breast cancer in first or second degree relatives, age at menarche, age at first full term pregnancy combined with number of livebirths, menopausal hormone therapy, personal history of benign breast disease or lobular carcinoma in situ at baseline, use of oral contraceptives at baseline, lifetime duration of breastfeeding- ing, frequency of Papanicolaou (Pap) testing at baseline, physical activity at baseline, smoking status at baseline, energy intake (excluding alcohol), current use of phytoestrogen supplements, and current use of vitamin/mineral supplements	Adherence to a diet comprising mostly fruits, vegetables, fish, and olive/sunflower oil, along with avoidance of Western-type foods, may contribute to a substantial reduction in postmenopausal breast cancer risk.
Farvid et al 2014	2830 cases of BC. Higher intake of total red meat: RR, 1.22, (95% CI 1.06-1.40) for highest fifth v lowest fifth of intake.	Race, family history of breast cancer in mother or sisters, history of benign breast disease, smoking, height, body mass index, age at menarche, parity, age at first birth, oral contraceptive use, and alcohol and energy intakes, and, for postmenopausal women, age at menopause and hormone use; for all women: menopausal status	Higher red meat intake in early adulthood may be a risk factor for breast cancer, and replacing red meat with a combination of legumes, poultry, nuts and fish may reduce the risk of breast cancer
Fung et al 2013	792 cases of ER- post menopausal BC. total berries (2 servings/week): RR: 0.82 (95% CI, 0.71–0.96); blueberries (one serving a week compared with non-consumers): RR: 0.69 (95% CI, 0.50–0.95); consuming of peaches/nectarines (2 servings per week): RR: 0.59 (95% CI0.37–0.93)	Age, energy intake, alcohol, multivitamin use, BMI at age 18, weight change since age 18, family history of breast cancer, history of benign breast disease, physical activity in METs, and age at menopause and post- menopausal hormone use, modified Alternate Mediterranean Diet score	Higher intake of berries and peaches was associated with lower risk of ER- breast cancer among postmenopausal women.

Gamma et al 2008	5,272 cases of invasive BC. caffeine intake in post menopause (for the highest quintile of intake compared to the lowest: RR 0.88 (95% CI, 0.79 -0.97)	Age at menarche, parity, age at first birth, age at menopause, history of benign breast disease, physical activity, weight change after age 18, alcohol intake, total energy intake, postmenopausal hormone use	In post menopause women, there were an inverse association between beverages contained caffeine and breast cancer risk
Hjarta Ker et al 2009	1,407 BC cases. Premenopausal women with the highest consumption of white cheese (in the 4th quartile vs. the 1st quartile): HR: 0.50, 95% CI, 0.29-0.87); total calcium intake in pre menopause (in the 4th quartile vs. the 1st quartile): HR 0.65, 95% CI 0.39-1.08) and in post menopause (in the 4th quartile vs. the 1st quartile): HR 0.85, 95% CI, 0.70-1.04)	Age at cohort enrollment, height, body mass index, BMI at age 18, weight increase since age 18 years, level of physical activity, smoking status, education, maternal history of breast cancer, mammography practice, age at menarche, number of children and age at first birth, use of oral contraceptives, and alcohol consumption	Dairy consumption is not strongly related to breast cancer risk in this prospective study. A non-significant negative association between calcium intake and breast cancer risk was seen, particularly among premenopausal women.
Kim et al 2006	3,537 incident cases of BC.	Energy, age, alcohol intake, time period, height, parity, age at first birth, weight change since age 18 years, body mass index at age 18 years, age at menopause, use of hormone replacement therapy, family history of breast cancer, benign breast disease, and age at menarche.	These results suggest a reduction in breast cancer risk for women with insulin resistance syndrome who consume high-fat diets and no association between specific sources of fat during midlife and risk of postmenopausal breast cancer
Lajous et al 2008	1812 cases of incident postmenopausal BC. Glycemic index in overweight women: RR (Q1-Q4): 1.35 (95% CI: 1.00, 1.82); women in the highest category of waist circumference: for carbohydrates: RR (Q1-Q4): 1.28 (95% CI: 0.98-1.67); for glycemic index: RR:1.35 (95% CI: 1.04-1.75); for glycaemic load: RR: 1.37 (95% CI: 1.05-1.77), for ER- tumors	Age, 2-y follow-up period, region of residence, education, family history of breast cancer, history of benign breast disease, age at menarche, parity, breastfeeding, years since last use of oral contraceptives, age at menopause, years of hormone replacement therapy use, regular mammographic evaluation, height, physical activity, BMI, vitamin supplement use, and intakes of calories, folate, and alcohol, fiber intake, total energy intake	Rapidly absorbed carbohydrates are associated with postmenopausal breast cancer risk among overweight women and women with large waist circumference. Carbohydrate intake may also be associated with ER- breast cancer

Lee et al 2009	594 incident cases of BC. intake of soy foods (upper quintile compared with the lowest quintile): RR, 0.41 (95% CI: 0.25-0.70) for soy protein intake and RR, 0.44 (95% CI: 0.26-0.73) for isoflavone intake; intake of soy foods in adolescence: RR, 0.57 (95% CI: 0.34-0.97).	Education, physical activity, age at first live birth, body mass index, season of recruitment, family history of breast cancer, and total energy intake	This study provides strong evidence of a protective effect of soy food intake against premenopausal breast cancer
Linos et al 2008	455 incident cases of BC Red meat intake during high school (for the highest quintile of intake compared to the lowest): RR 1.34 (95% CI, 0.94-1.89); for every additional 100 g of red meat consumed per day: RR, 1.20 (95% CI, 1.00-1.43); hormone receptor – positive tumors: RR, 1.36 (95% CI, 1.08-1.70)	Age, total energy intake, age in 1989, age at onset of menarche, BMI at age 18 years, menopausal status, family history of breast cancer, current oral contraceptive use, age at first birth, parity, history of benign breast disease, adult alcohol intake, and weight gain since age 18 years; adolescent heme iron, animal fat intake, and adult red meat consumption	Higher red meat intake in adolescence may increase the risk of premenopausal breast cancer
Mattisson et al 2004	312 invasive and 30 in situ incident BC cases. Fibre intakes (for the highest quintile of fibre intake compared to the lowest quintile): RR:0.58 (95% CI: 0.40-0.84);	Total fat, n-6 polyunsaturated fatty acids (PUFAs), wine and fermented milk; Method version (indicating data collection before or after 1 September 1994), diet interviewer and season of diet interview, age at baseline, past change of dietary habits, age at menarche, age at the birth of the first child, current use of hormone therapy, level of education, leisure time physical activity score, height, weight, waist, BMI	These findings support the hypothesis that a dietary pattern characterized by high fibre and low fat intakes is associated with a lower risk of postmenopausal breast cancer
Murff et al 2011	712 BC cases. Women with lower intake (the lowest tertile) of marine-derived n-3 PUFA and higher intake (the highest tertile) of n-6 PUFA: RR,2.06 (95% CI, 1.27-3.34) compared to women with higher intake (the highest tertile) of marine-derived n-3 PUFAs and lower intake (the lowest tertile) of n-6 PUFAs	Age at cohort entry, body mass index, family history of breast cancer, highest obtained educational level, smoking status, alcohol use, regular physical activity in past 5 years, use of hormone replacement therapy, personal diagnosis of diabetes mellitus, total red meat consumption, total fish consumption, total vitamin E intake, age at menopause, age at first pregnancy, and parity	The relative amounts of n-6 PUFA to marine-derived n-3 PUFAs may be more important for breast cancer risk than individual dietary amounts of these fatty acids

Shikany et al 2011	6,115 BC cases. Glycemic load: HR, 1.08 (95% CI 0.92–1.29); glycemic index: HR, 1.01 (95% CI 0.91–1.12); carbohydrates HR: 0.95 (95% CI, 0.80–1.14); GL and in situ cancers: HR, 1.40 (95% CI, 0.94–2.13)	Age, alcohol intake, physical activity, BMI, parity, age at menopause, and energy; non-Hispanic White ethnicity, some post-college education, current smoking, age at menarche \leq 12 yr, age at first birth \geq 30 yr, ever use of oral contraceptive use, ever use of hormone therapy, and breast cancer in first-degree relatives	Although there was no evidence of associations between GL, GI, or carbohydrate and total breast cancer risk in WHI participants, the suggestion of an association between GL and risk of in situ cancers requires further investigation
Shin et al 2002	3482 women with BC. In premenopausal women, consumption of dairy products (comparing highest (>1 serving/day) and lowest (3 servings/month) intake categories): RR 0.68 (95% CI, 0.55-0.86) for low-fat dairy foods; RR: 0.72 (95% CI, 0.56-0.91) for skim/low-fat milk. Dairy calcium (>800 mg/day versus 200 mg/day): RR 0.69, (95% CI, 0.48-0.98), total vitamin D (>500 IU/day versus 150 IU/day): RR 0.72 (95% CI, 0.55-0.94), and lactose (quintile 5 versus quintile 1): RR 0.68 (95% CI, 0.54-0.86)	Age in 5-year categories, time period, physical activity in metabolic equivalent-hours values, history of benign breast disease, family history of breast cancer, height, weight change since age 18 years, body mass index at age 18 years, age at menarche, parity, age at first birth, alcohol intake, total energy intake, total fat intake, glycemic index value, β -carotene intake, and total vitamin E intake; for postmenopausal women: age at menopause and postmenopausal hormone use; for vitamin D analyses: history of outdoor sun exposure and participant's residential area	We found no association between intake of dairy products and breast cancer in postmenopausal women. Among premenopausal women, high intake of low-fat dairy foods, especially skim/low-fat milk, was associated with reduced risk of breast cancer. Similar inverse associations were seen with components (calcium and vitamin D) of dairy foods, but their independent associations with breast cancer are difficult to distinguish
Sieri et al 2004	207 incident cases of invasive BC. Salad vegetables pattern (comparing highest with lowest tertile): RR 0.66 (95% CI, 0.47-0.95); women with body mass index $<$ 25 in the highest tertile of the salad vegetables pattern: RR 0.39 (95% CI, 0.22 – 0.69)	Energy intake and age, years of education, parity, height, age at menarche, smoking, and menopausal status	These findings suggest that a diet rich in raw vegetables and olive oil protects against breast cancer, especially in women with BMI \leq 25
Sieri et al 2008	7119 BC cases. high saturated fat intake for the highest quintile compared with the lowest quintile: HR 1.13 (95% CI: 1.00-1.27); menopausal women, nonusers of hormone therapy for the highest quintile compared with the lowest quintile: HR 1.21 (95% CI, 0.99, 1.48)	Menopausal status, alcohol intake, height, weight, smoking status, and educational attainment; energy intake	Evidence indicates a weak positive association between saturated fat intake and breast cancer risk. This association was more pronounced for postmenopausal women who never used hormone therapy

Stripp et al 2003	424 cases of BC. Each additional 25 g of mean daily intake of fish: RR 1.13 (95% CI, 1.03–1.23); fatty fish: RR 1.11 (95% CI, 0.91–1.34); lean fish: RR 1.13 (95% CI, 0.99–1.29); fried fish: RR 1.09 (95% CI, 0.95–1.25); for boiled fish: RR 1.09 (95% CI, 0.85–1.42); for processed fish: RR 1.12 (95% CI, 0.93–1.34); per additional 25 g of mean daily intake of fish: RR 1.14 (95% CI, 1.03–1.26) for estrogen receptor–positive (ER+) and RR 1.00 (95% CI, 0.81–1.24) for estrogen receptor–negative (ER-) BC	Parity; age at first birth; previous benign breast tumor surgery; length of school education; use of HRT; duration of HRT; BMI; and alcohol intake	This study showed that higher intakes of fish were significantly associated with higher incidence rates of breast cancer. The association was present only for development of ER+ breast cancer
Taylor et al 2007	High consumption of total meat compared with none: HR 1.20 (95% CI: 0.86 – 1.68); high non-processed meat intake compared with none: HR 1.20 (95% CI: 0.86–1.68)	Age, energy intake, body mass index, physical activity, parity and combined fruit and vegetable consumption; smoking status, hormone replacement therapy use (HRT) and oral contraceptive pill use; socioeconomic class, level of educational qualifications gained	Women, both pre and postmenopausal, who consumed the most meat had the highest risk of breast cancer
Terry et al 2001	1328 BC cases. We found no association between the “Western” dietary pattern or the “healthy” dietary pattern and breast cancer risk. Women who were in the highest category of the “drinker” dietary pattern (wine, beer, and spirits): RR 1.27 (95% CI, 1.06–1.52)	Age, energy intake, BMI, and education, family history, parity, and age at first birth	Alcohol consumption moderately increases the risk of breast cancer, but our results do not support any association between breast cancer risk and the “Western” or “healthy” dietary patterns.
Thiebaut et al 2007	3501 cases of invasive BC. For the highest versus the lowest quintile of total fat intake: HR 1.11 (95% CI 1.00–1.24); for a twofold increase in percent energy from total fat: HR 1.15 (95% CI 1.05–1.26); subtypes of fat: saturated fat: HR 1.13 (95% CI, 1.05–1.22); monounsaturated fat: HR 1.12 (95% CI, 1.03–1.21); polyunsaturated fat: HR 1.10 (95% CI, 1.01–1.20)	Alcohol consumption, smoking history, age at birth of first child and number of children combined, age at menopause, menopausal hormone therapy use, and BMI	In this large prospective cohort with a wide range of fat intake, dietary fat intake was directly associated with the risk of postmenopausal invasive breast cancer

Toullaud et al 2007	1469 cases of BC. Compared with women in the lowest intake quartiles, those in the highest quartile of total lignan intake (>1395 µg/day): RR 0.83 (95% CI, 0.71-0.95); highest quartile of laticresinol intake: RR 0.82 (95% CI, 0.71-0.95); phytoestrogen intakes, for ER- and PR-positive disease (for highest versus lowest quartiles of total plant lignan intake): RR 0.72 (95% CI, 0.58-0.88); for highest versus lowest quartiles of total enterolignan level: RR 0.77 (95% CI, 0.62-0.95)	Age at menarche; height; body mass index category; personal history of benign breast disease or lobular carcinoma in situ; family history of breast cancer in first- or second-degree relatives; lifetime use of oral contraceptives; hormone replacement therapy use initiated before the previous year; age at first full-term birth and number of live births; age at menopause; geographic area at baseline; alcohol consumption; smoking status; and dietary energy intake from food	High dietary intakes of plant lignans and high exposure to enterolignans were associated with reduced risks of ER- and PR-positive postmenopausal breast cancer in a Western population that does not consume a diet rich in soy
Wakai et al 2005	129 BC cases. For the highest quartile of intake compared with the lowest for fish fat and long-chain n-3 fatty acids: RR 0.56 (95% CI 0.33–0.94) and 0.50 (0.30–0.85), respectively	Age, area, educational level, family history of breast cancer in mother or sisters, age at menarche, age at menopause, age at first birth, parity, use of exogenous female hormones, alcohol consumption, smoking habits, consumption of green leafy vegetables, daily walking habits, height, BMI, and total energy intake	This prospective study did not support any increase in the risk of breast cancer associated with total or saturated fat intake, but it suggested the protective effects of the long-chain n-3 fatty acids that are abundant in fish
Wen et al 2009	616 incident BC cases. A higher carbohydrate intake compared with the lowest quintile: HR 1.47 (95% CI, 1.00-2.32) and HR 2.01 (95% CI, 1.26-3.19) for the fourth and fifth quintiles, respectively	Menopausal status; age of observation, total energy intake; age at start of follow-up, education level, body mass index (BMI), age at first birth, breast cancer history in first-degree relatives, personal history of benign breast diseases, and physical activity	Our data suggest that a high carbohydrate intake and a diet with a high glycemic load may be associated with breast cancer risk in premenopausal women or women <50 years

<p>Yamamoto et al 2003</p>	<p>225 BC cases. Compared with those in the lowest quartile of isoflavone intake, for women in the second, third, and highest quartiles: RR 0.76 (95% CI, 0.47-1.2); RR 0.90 (95% CI, 0.56-1.5), and RR 0.46 (95% CI, 0.25-0.84), respectively</p>	<p>History of benign breast diseases; family history of breast cancer in female first-degree relatives; active smoking status; passive smoking history at home; leisure-time physical activity; educational level; alcohol consumption; total energy intake; consumption of meat, vegetables, and fruits; age at menarche; number of pregnancies; menopausal status; use of exogenous female hormones; height; weight; BMI; age at first pregnancy</p>	<p>In a population-based, prospective cohort study in Japan, frequent miso soup and isoflavone consumption was associated with a reduced risk of breast cancer</p>
----------------------------	--	--	--

Tabella V – Risultati studi caso-controllo

Author and year of publication	Measure association	Covariates	Conclusion
Mignone et al 2009	High levels of vitamin A: OR 0.82 (95% CI, 0.68–0.98); β -carotene: OR 0.81 (95% CI, 0.68–0.98); α -carotene: OR 0.82 (95% CI, 0.68–0.98); lutein/zeaxanthin: OR 0.83 (95% CI, 0.68 – 0.99)	Age at first birth, family history of breast cancer, education, history of benign breast disease, postmenopausal hormone use, age at menarche, parity, body mass index (BMI), smoking status and pack-years of smoking, recent alcohol consumption in drinks per week, use of multivitamins and inferred menopausal status	High consumption of carotenoids may reduce the risk of pre but not postmenopausal breast cancer, particularly among smokers
Sangrajang et al 2013	Cooked vegetable (gram/week) highest quartile: OR 0.63 (95% CI, 0.45-0.88), in pre menopausal women: OR 0.53 (95% CI, 0.33-0.85), in postmenopausal women: OR 0.68 (95% CI, 0.44-1.05); fresh vegetable (gram/week) highest quartile: OR 0.55 (95% CI, 0.40-0.76), in pre menopausal women: OR 0.49 (95% CI, 0.31-0.78), in post menopausal women: OR 0.63 (95% CI, 0.42-0.95); fruit (gram/week): OR 0.57 (95% CI, 0.40-0.81), in pre menopausal women: OR 0.63 (95% CI, 0.40-0.99), in post menopausal women: OR 0.56 (95% CI, 0.35-0.89); pork (gram/week) in post menopausal women: OR 1.54 (95% CI, 1.09-2.49), chicken (gram/week) in post menopausal women: OR 1.70 (95% CI, 1.20-2.41)	Pregnancy, menopausal status, breast feeding, involuntary tobacco smoking, family history of breast cancer, education	Our results indicates that high consumption of animal fat are associated with breast cancer risk, particularly in postmenopausal women, while vegetable and fruit had protective effects in all women
Mourouti et al 2014	One unit increase in the MedDietScore: OR 0.91 (95% CI, 0.86-0.97); nonrefined cereals: OR 0.74 (95% CI, 0.61-0.92), vegetables: OR 0.72 (95% CI, 0.55-1.00), fruits: OR 0.82 (95% CI, 0.68-0.98); red meat: OR 1.27 (95% CI, 1.00-1.61)	Age, years of education (measured in years of school) as a proxy of social status, BMI (in kg/m ²), smoking ever, physical activity, family history of breast cancer to encompass the genetic predisposition and potential lifestyle changes, age of menarche, age of menopause, and use of hormone replacement therapy	This study underlined the importance of adherence to the Mediterranean Diet on breast cancer prevention. Especially non refined cereals, vegetables and fruits had a protective effects, whereas intake of red meat was associated with increased risk of breast cancer

Shannon et al 2005	Highest quartile of fruit and vegetable intake (<3:8 servings/d): OR 0.48 (95% CI, 0.29-0.78); egg consumption: OR (for >6.0eggs/wk vs <2eggs/wk) 0.56 (95% CI, 0.35-0.91), sesame oil: OR 0.58 (95% CI, 0.41-0.84)	Age, total energy intake, total fruit and vegetable consumption; Family history of breast cancer, age at menarche, age at first full-term pregnancy, age at first live birth, total live births, number of prior benign breast lumps, duration of oral contraceptive use, duration of intrauterine device use, number of induced abortions, menopausal status, years of breastfeeding, years since last induced abortion, frequency of BSE practice, education, smoking, alcohol use, body mass index, and physical activity. In the final model only total years of breastfeeding	These results provide additional evidence in support of the important role of fruits and vegetables in breast cancer prevention
Zhang et al 2007	1-249 gr of dried green tea leaves per annum: OR 0.87 (95% CI, 0.73-1.04); for 250-499 gr per annum: OR 0.68 (95% CI, 0.54-0.86); for 500-749 gr per annum: OR 0.59 (95% CI, 0.45-0.77) and for >750 gr per annum: OR 0.61 (95% CI, 0.48-0.78)	Residential area, education, body mass index (calculated as the current weight in kilograms divided by square of height in meters), age at menarche, number of children breastfed, menopausal status, oral contraceptive use, hormone replacement therapy, biopsy-confirmed benign breast diseases, family history of breast cancer and total energy intake; passive smoking, alcohol and coffee consumption, physical activity, and intake of soy, vegetables, and fruits	Regular consumption of green tea can protect against breast cancer . More research to closely examine the relationship between tea consumption and breast cancer risk is warranted
Yousef et al 2013	the highest category of vitamin D status (>20ng/ml); women with a serum 25(OH)D concentration <10 ng/ml: OR 6.1 (95% CI, 2.4-15.1) and for women with a serum concentration of > 10 to < 20ng/ml: OR 4.0 (95% CI, 1.6-10.4)	Age, BMI, history of cancer, parity, family history of cancer, exercise, location of exercise (indoors or outdoors), multivitamin use, presence of breast cancer in daughters, benign breast disease, menopause, and breast-feeding	An inverse association exists between serum 25(OH)D concentrations and breast cancer risk in Saudi Arabian women

<p>Toi et al 2013</p>	<p>Beverage with soy isoflavone consumption (BLS) (<4 times a week against <4 times a week): OR 0.65; highest quartile of intake (43.75 mg/day): OR 0.48 (95% CI, 0.31-0.73)</p>	<p>Education, physical activity level, history of benign mammary tumor, family history of breast cancer, past/current use of female sex hormones before menopause, age at menarche, number of childbirth, breastfeeding experience, birth weight, BMI at the age 20, smoking status, and current energy intake</p>	<p>This study showed an inverse association between BLS consumption since adolescence and breast cancer occurrence. Soy isoflavone consumption was also inversely associated with breast cancer occurrence. Our study results suggested the benefit of consuming probiotic beverages and soy isoflavone for the prevention of breast cancer.</p>
<p>Engel et al 2010</p>	<p>25(OH) vitamin D3 serum concentrations for the highest tertile: OR 0.73 (95% CI, 0.55-0.96); women under 53 years of age at blood sampling: OR (T3 versus T1) 0.60 (95% CI, 0.37-0.98)</p>	<p>Age at blood collection, menopausal status, age at menopause, date and center of blood collection; BMI at blood collection, use of postmenopausal hormone therapy in postmenopausal women at blood collection; variables before blood collection: personal history of mammography, history of benign breast disease, family history of breast cancer, number of children, smoking status, use of oral contraceptives, age at menarche, physical activity; dietary covariates: alcohol consumption, total energy intake without alcohol, calcium and vitamin D dietary intakes, and vitamin D and calcium supplement intakes at blood collection, seasonal and latitude effects on 25(OH)D3 synthesis via the date, the center, or the mean daily UV dose for the center at the time of blood collection; calcium and PTH serum concentrations, estradiol and progesterone serum concentrations</p>	<p>Our findings support a decreased risk of breast cancer associated with high 25(OH) vitamin D3 serum concentrations, especially in younger women, although we were unable to confirm a direct influence of age or menopausal status.</p>

Cui et al 2007	Meat-sweet pattern (4th versus 1st quartile): OR 1.3 (95% CI, 1.0- 1.7); in postmenopausal women with estrogen receptor – positive tumors (4th versus 1st quartile): OR 1.9 (95% CI, 1.1-3.3)	Age (continuous, years), energy intake (continuous, kilocalories) family history of breast cancer, personal history of fibroadenoma, age at menarche, any live births and age at first live birth, menopausal status and age at menopause, regular physical activity during last 10 years, waist-to-hip ratio, body mass index, and level of education	Our results showed no overall association of breast cancer risk with the vegetable-soy pattern but a positive association with the meat- sweet pattern. A western diet increases breast cancer risk in postmenopausal Chinese women. They also suggest the value of quantifying aggregate risk for common combinations of foods.
Chajes et al 2012	Omega-6 PUFA intake: OR 1.92 (95%, CI 1.13–3.26); omega-3 PUFA intake in obese women: OR 0.58 (95% CI 0.39–0.87)	BMI, height, family history of breast cancer, age at first menses, age at first full-term pregnancy, number of full- term pregnancies, breast feeding, age at menopause, ever use of hormone for menopause, ever use of oral contraceptive, physical activity (expressed as METS units), socioeconomic status, energy intake, alcohol consumption, and menopausal status.	Obesity status may affect the association between omega-3 PUFA intake and breast cancer risk. The underlying mechanisms may be related to decreased inflammation and improved adipokin and estrogen levels induced by omega-3 PUFA in adipose tissue in obese women.
Gong et al 2014	Natural food folate intake among premenopausal women (4th vs. 1st quartile): OR=0.57 (95% CI, 0.33–1.00), for ER positive tumors (4th vs. 1st quartile): OR=0.58 (95% CI, 0.36–0.93); whereas in European American women synthetic folate (4th vs. 1st quartile): OR 1.53 (95% CI, 1.06–2.21)	Age at diagnosis, ethnicity (Hispanic or non-Hispanic), country of origin, family history of breast cancer, BMI, education, age at menarche, age at first live birth (years <20, 20–24, 25–29, ≥30), age at menopause (<45, 45–49, 50–54, ≥55), parity, breastfeeding, hormone replacement therapy (HRT) use, oral contraceptive (OC) use, history of benign breast disease, cigarette smoking, alcohol consumption, and total energy intake	Our findings suggest that natural food folate intake is inversely associated with breast cancer risk and that this association may vary by race, menopausal or ER status. The finding of an increased risk observed among EA women with the highest intake of synthetic folate from fortified foods warrants further investigation.

Hirose et al 2007	women in the highest quartile of the “prudent” dietary pattern scores compared with those in the lowest: OR 0.73 (95% CI: 0.63-0.84); for women with a body mass index >25, the highest quartile of the “fatty” factor score compared to the lowest quartile: OR 1.58 (95% CI, 1.14–2.19); “Japanese” pattern: OR 1.45 (95% CI, 1.05–1.99)	Age, year of visit, motives for consultation, menopausal status, parity, age at first full-term pregnancy, age at menarche, smoking status, drinking status, family history of breast cancer, exercise, current BMI	The “prudent” dietary pattern was negatively associated with breast cancer risk, while the “fatty” and “Japanese” patterns may increase breast cancer risk among obese women
Kim et al 2009	Fatty fish intake in the highest quartile compared to the lowest: OR 0.23 (95% CI 0.13-0.42); premenopausal women for the highest intake quartiles compared to the reference group who consumed the lowest quartile of intake of ω -3 fatty acids: OR 0.46 (95% CI 0.22-0.96); postmenopausal subjects; >0.101 g of EPA: OR 0.38 (95% CI, 0.15-0.96) and 0.213 g of DHA: OR 0.32 (95% CI, 0.13-0.82) from fish per day compared to the reference group who consumed less than 0.014 g of EPA and 0.037 g of DHA per day	Age, body mass index (BMI), family history of breast cancer, dietary supplement use, education level, occupation, alcohol consumption, smoking status, physical activity, age at menarche, parity, total energy intake, postmenopausal hormone use, menopausal status, and age at menopause	These results suggest that high consumption of fatty fish is associated with a reduced risk for breast cancer, and that the intake of ω -3 fatty acids from fish is inversely associated with postmenopausal breast cancer risk.
Korde et al 2009	Comparing highest with lowest tertiles, for childhood, adolescent, and adult soy intake: RR: 0.40 (95% CI, 0.18-0.83); RR 0.80 (95% CI, 0.59-1.08), and RR 0.76 (95% CI, 0.56-1.02), respectively	Age at menarche, age at first live birth, parity, menopausal status at diagnosis, personal history of benign breast disease, first- or second-degree family history of breast cancer; race (Chinese, Japanese, Filipino), study area (Los Angeles Metropolitan Statistical Area; San Francisco-Oakland Metropolitan Statistical Area; Oahu, HI), and age at diagnosis (20-39, 40-44, 45-49, >50 years)	Soy intake during childhood, adolescence, and adult life was associated with decreased breast cancer risk, with the strongest, most consistent effect for childhood intake. Soy may be a hormonally related, early-life exposure that influences breast cancer incidence

Kruk et al 2014	With comparison of the highest vs lowest quartile of intake, total vegetables: OR 0.37 (95%CI, 0.20-0.69) and OR=0.53, 95%CI, 0.29-0.96), and total fruits: OR 0.47 (95%CI, 0.25-0.87), and OR 0.47 (95%CI, 0.24-0.90), among women characterized by the lowest and the highest quartile of physical activity; sweets and desert intake among women in the lowest quartile of physical activity: OR 3.49 (95%CI 1.67-7.30) for extreme quartiles of intake comparing to the referent group	Age, family history of breast cancer in mother, sisters or daughters, education, place of residence, family income average over past 10 years, marital status, body mass index (BMI), age at menarche, age at first childbirth, number of pregnancies, months of breast feeding, use of oral contraceptives, age at menopause, postmenopausal hormone replacement therapy (HRT) use, smoking status, passive smoking from husband, alcohol consumption	The results suggest that a higher consumption of vegetable and fruit may be associated with a decreased risk of breast cancer, especially among women who were low or most physically active throughout their lifetimes. A higher intake of sweets and deserts may be associated with an increased risk of breast cancer among women who were less physically active
Lajous et al 2006	Highest quartile of folate intake: OR 0.64 (95% CI, 0.45-0.90) and 0.32 (95% CI, 0.22-0.49) for vitamin B12 intake	Age, socioeconomic status, family history of breast cancer, parity, total caloric intake, dietary fiber, carbohydrate, and polyunsaturated fat, BMI	In this population, high intakes of folate and vitamin B12 were independently associated with decreased breast cancer risk, particularly among postmenopausal women
Liu et al 2014	For the highest versus the lowest quintile of intake: OR 0.66 (95% CI, 0.55-0.78) for fiber; OR 0.80 (95% CI, 0.68-0.95) for vegetable protein; OR 0.74 (95% CI, 0.63-0.87) for vegetable fat; OR 0.76 (95% CI, 0.61-0.95) for ≥ 1 serving/day versus < 1 serving/month intake for nuts	Age at diagnosis for cases and age on November 15, 2002 for controls, age at menarche, education, race, recent adult BMI, menopausal status and postmenopausal hormone use, family history of breast cancer in mother or sister(s), oral contraceptive use, adult alcohol consumption two years before study enrollment, parity and age at first birth, and breastfeeding. The models were further adjusted for adult intakes of dietary fiber and vegetables	Dietary fiber, vegetable protein, vegetable fat, and nuts consumed during adolescence were associated with reduced breast cancer risk
Malin et al 2003	in the highest intake of dark yellow-orange vegetables: 0.79 (95% CI, 0.60 – 0.98), Chinese white turnips: OR 0.67 (95% CI, 0.53– 0.85), and certain dark green vegetables: OR 0.65 (95% CI, 0.51–0.83)	Age, menopausal status	Our study suggests that high intake of certain vegetables and fruits may be associated with a reduced risk of breast cancer

Murtaugh et al 2008	The Western diet for highest versus lowest quartile, in non Hispanic women: OR 1.32 (95% CI: 1.04-168); and Prudent (1.42; 1.14, 1.77); mediterranean diet in post menopausal Hispanic women : OR 0.58 (95% CI, 0.37, 0.90)	Age, center, education, smoking, total activity, calories, dietary fiber, dietary calcium, height, parity, recent hormone exposure, family history of breast cancer, menopausal status, and body mass index × recent hormone exposure.	Associations of dietary patterns with breast cancer risk varied by menopausal and body mass index status, but there was little difference in associations between non-Hispanic white and Hispanic women.
Romieu et al 2004	Compared with women in the lowest quartile of total carbohydrate intake, for women in the highest quartile: RR 2.22 (95%CI,1.63-3.04); for highest versus lowest quartile: OR 2.31 (95% CI 1.36-3.91) in premenopausal women and OR 2.22 (95% CI 1.49-3.30) in postmenopausal women	Age, socioeconomic status, age at first birth (<20, 20 to 29, or >29 years), parity (0, 1 to 2, 3 to 4, or >5), and family history of breast cancer defined as the diagnosis of breast cancer in the mother, sister, or grandmother, total energy intake	In this population, a high percentage of calories from carbohydrate, but not from fat, was associated with increased breast cancer risk. This relation deserves to be investigated further, particularly in populations highly susceptible to insulin resistance
Shrubsole et al 2001	Dietary folate intake in the highest quintile: OR 0.71 (95% CI, 0.56–0.92); high levels of folate cofactors (methionine, vitamin B12, and vitamin B6): OR, 0.47 (95% CI, 0.25–0.88)	Breast cancer in a first-degree relative, history of fibroadenoma, age at menarche, age at first live birth, age at menopause, BMI, physical activity, and menopausal status., age, education, and household income	Our study adds additional support to the protective role of dietary folate in breast carcinogenesis and suggests further that the effect of folate may be modified by dietary intake of methionine, vitamin B12, and vitamin B6
Shu et al 2001	adolescent soyfood intake: OR of 1.0 (reference), 0.75 (95% CI, 0.60–0.93), 0.69 (95% CI, 0.55–0.87), 0.69 (95% CI, 0.55–0.86), and 0.51 (95% CI, 0.40–0.65), respectively, for the lowest to highest quintiles of total soyfood intake	Age and other risk factors	Our study suggests that high soy intake during adolescence may reduce the risk of breast cancer in later life

Wu et al 2002	soy intake during adolescence and adult life: OR 0.53 (95% CI 0.36-0.78)	Education, birthplace, age at menarche, parity, current BMI, menopausal status, and use of menopausal hormones; intake of dark leafy greens during adolescence; smoking history, alcohol intake, physical activity, family history of breast cancer	High soy intake in childhood in Asian-Americans is associated with reduced breast cancer risk. Risk may be further reduced by intake as an adult
Zhu et al 2011	The highest relative to lowest soy isoflavone intake: OR 0.42 (95% CI, 0.22-0.80); higher consumption of soy protein compared with the lowest: OR 0.46 (95%CI, 0.24-0.88); highest intake of soy isoflavone and soy protein in postmenopausal women: OR 0.57 (95%CI 0.29-0.83); OR 0.50 (95%CI 0.38-0.95)	Estrogen(ER), progesterone (PR), BMI, family history of cancer in a first-degree relative, history of breast disease, smoking and passive smoking, vegetable and fruit intake; socio-demographic characteristics, current body weight, height, menstrual and reproductive history, age at menopause, physical activity, alcohol use.	High intake of soy food is inversely associated with breast cancer risk, the effect depending to some extent on the hormone receptor status
Sulaiman et al 2011	total fat (quartile Q4 versus Q1): OR 0.76 (95% CI, 0.23-2.45) and OR 1.36 (95% CI, 0.30-3.12), saturated fat: OR 1.43 (95% CI, 0.51-3.98) and OR 1.75 (95% CI, 0.62-3.40), monounsaturated fat: OR 0.96 (95% CI, 0.34-1.72) and OR 1.74, 95% CI, 0.22-2.79), polyunsaturated fat: OR 0.64 (95% CI, 0.23-1.73) and OR 0.74 (95% CI, 0.39-1.81), n-3 polyunsaturated fat: OR 1.10 (95% CI, 0.49-2.48) and OR 0.78 (95% CI, 0.28-2.18), n-6 polyunsaturated fat: OR 0.67 (95% CI, 0.24-1.84) and OR 0.71 (95% CI, 0.29- 1.04) or energy intake OR 1.52 (95% CI, 0.68-3.38) and OR 2.21 (95% CI, 0.93-3.36)	Age, marital status, education level, working status, household income, age at menarche, age at menopause, parity, age at first childbirth, number of live birth, family history of breast cancer in first-degree relatives, history of breastfeeding, duration of breastfeeding, use of oral contraceptive pills (OCP), use of hormone replacement therapy (HRT), alcohol consumption, physical activity level, body mass index (BMI) and energy (kcal) intake	Total fat and fat subtypes were not associated with pre- and postmenopausal breast cancer risk after controlling for age, other breast cancer risk factors and energy intake. Despite the lack of association, the effects of total fat and fat subtypes intake during premenopausal years towards postmenopausal breast cancer risk still warrant investigation

Tabella VI – Risultati degli studi RCT

Author and year of publication	Measure association	Covariates	Conclusion
Rohan et al 2008	570 incident cases of proliferative BBD in the intervention group and 793 BBD in the comparison group. Refined grains (3-<4.3 servings/d) HR 1.26 (95% CI, 1.00-1.57) ; total daily calcium intake (<635.6mg) HR 1.28 (95% CI, 1.00-1.63); total daily vitamin D intake (133.2-<262.6 IU) HR 1.41 (95%CI, 1.13-1.75).	Age, race, family history of breast cancer, BMI, prior breast disease, age at menarche, age at first full term pregnancy, parity, age at natural menopause, post-menopausal hormone use, mammography screening, oral contraceptive use	Risk of BBD varied by levels of total vitamin D intake; overall risk did not varied by levels of others dietary variables.
Prentice et al 2006	Overall: 655 BC in intervention group and 1072 BC in the comparison group. After 8 years of follow-up BC incidence was 9% lower for women in the intervention group: HR 0.91 (95%CI, 0.83-1.01).	Demographics factors and other risk factors for BC	Among postmenopausal women, a low-fat dietary pattern did not result in a statistically significant reduction in BC risk
Martin et al 2011	118 invasive BC in the intervention group and 102 in the comparison group. Total fat intake was not significantly associated with BC risk: Pre-menopause OR 1.18 (95%CI 0.81-1.71). Post-menopause OR 1.09 (95% CI 0.58-2.06).	Age at randomization, baseline weight, and other risk factors for BC	Our findings suggest that a sustained reduction in dietary fat intake did not reduce BC risk in women with extensive mammographic density. Carbohydrate intakes were associated with risk of ER-positive breast cancer
Chlebowski et al 2006	96 incident BC in dietary group and 181 incident BC in the control group. Dietary intervention group ER-: HR 0.58 (95% CI, 0.37-0.91); ER+: HR 0.85 (95% CI, 0.63-1.14). The HR of relapse events in the intervention group compared with the control group: 0.76 (95% CI, 0.60-0.98)	Age, race or ethnic group, education, current alcohol use, smoking status, BMI, waist circumference, diabetes, daily dietary intake, first degree family history of breast cancer, prior bilateral oophorectomy, prior menopausal hormone therapy	A lifestyle intervention reducing dietary fat intake may improve relapse-free survival of BC patients

Tabella 9 Fattori di rischio e Fattori protettivi dietetici in relazione al rischio di cancro al seno [- fattore protettivo + fattore rischio =No significatività]

	Dieta mediterranea (Prudent or healthy diet)				Dieta occidentale (Western diet)								
	Fibre (frutta verdura)	Cereali integrali	Proteine e grassi vegetali (noci, semi, legumi, olio oliva)	PUFA= acidi grassi polinsaturi (omega 3,6,9, pesce)	Fitoestrogeni, isoflavoni, lignani (Soia)	Carboidrati ed indice glicemico (cereali raffinati)	Grassi saturi, colesterolo (carni, burro e margarine)	Proteine animali e essenziali (metionina)	Latte e prodotti caseari, calcio e vit. D	Caffeina, teina (caffè, the)	Folati (vit. B9), vit. B6 e B12	Vit. A e E	Licopeni/ carotenoidi
Studi di coorte													
Buckland 2013	- / ≠ ¹												
Link 2013	- / ≠		=		=		=						
Collins 2009	- ²												
Cottet 2009	-												
Sieri 2004	-												
Terry 2001	=												
Su 2012												- / ≠ ³	
Stevens 2010													+ / ≠ ⁴
Su 2010	-												

1 + in post-menopausa, = in pre-menopausa

2 - in pre-menopausa

3 - / ≠ vit D, = calcio

4 + folati, = vit B6 B12

	Dieta mediterranea (Prudent or healthy diet)					Dieta occidentale (Western diet)							
	Fibre (frutta verdura)	Cereali integrali	Proteine e grassi vegetali (noci, semi, legumi, olio oliva)	PUFA= acidi grassi polinsaturi (omega 3,6,9, pesce)	Fitoestrogeni, isoflavoni, lignani (Soia)	Carboidrati ed indice glicemico (cereali raffinati)	Grassi saturi, colesterolo (carni, burro e margarine)	Proteine animali e essenziali (metionina)	Latte e prodotti caseari, calcio e vit. D	Caffeina, teina (caffè, the)	Folati (vit. B9), vit. B6 e B12	Vit. A e E	Licopeni/ carotenoidi
McCullough 2005									-				
Baer 2003	-						+					=	
Sesso 2005													
Jonas 2003						= ⁵							
Berkey 2013			- ⁶										
Boeke 2014													- ⁷
Boggs 2014		- ⁸											
Cade 2007		- ⁹											
Cho 2003							+	+ ¹⁰	+				

5 = in post-menopausa

6 - consumo in adolescenza

7 - consumo in adolescenza

8 - tumore al seno ER-/PR-

9 - in pre-menopausa

10 + in pre-menopausa

	Dieta mediterranea (Prudent or healthy diet)				Dieta occidentale (Western diet)								
	Fibre (frutta verdura)	Cereali integrali	Proteine e grassi vegetali (noci, semi, legumi, olio oliva)	PUFA= acidi grassi polinsaturi (omega 3,6,9, pesce)	Fitoestrogeni, isoflavoni, lignani (Soia)	Carboidrati ed indice glicemico (cereali raffinati)	Grassi saturi, colesterolo (carni, burro e margarine)	Proteine animali e essenziali (metionina)	Latte e prodotti caseari, calcio e vit. D	Caffeina, teina (caffè, the)	Folati (vit. B9), vit. B6 e B12	Vit. A e E	Licopeni/ carotenoidi
Cho et al 2003						+11							
Farvid 2014				-12			+						
Fung 2013	-13												
Gammaa 2008										-14			
Hjartaker 2009									=				
Kim 2006							+15						
Lajous 2008						+16							
Lee 2009					-17								

11 + in pre-menopausa BMI>25

12 - in pre-menopausa

13 - in post-menopausa, tumore al seno ER-

14 - in post-menopausa

15 + consumo in pre-menopausa

16 + in post-menopausa, sovrappeso, tumore al seno ER-

17 - consumo adolescenti e adulti, - rischio in pre-menopausa

	Dieta mediterranea (Prudent or healthy diet)				Dieta occidentale (Western diet)								
	Fibre (frutta verdura)	Cereali integrali	Proteine e grassi vegetali (noci, semi, legumi, olio oliva)	PUFA= acidi grassi polinsaturi (omega 3,6,9, pesce)	Fitoestrogeni, isoflavoni, lignani (Soia)	Carboidrati ed indice glicemico (cereali raffinati)	Grassi saturi, colesterolo (carni, burro e margarine)	Proteine animali e aa essenziali (metionina)	Latte e prodotti caseari, calcio e vit. D	Caffeina, teina (caffè, the)	Folati (vit. B9), vit. B6 e B12	Vit. A e E	Licopeni/ carotenoidi
Linus 2008								+18					
Mattisson 2004		-19					+19						
Murff 2011				+20									
Shikany 2011						+21							
Shin 2002									-22				
Sieni 2008							+23						
Stripp 2003				+24									
Taylor								+25					

18 + in pre-menopausa ER+/PR+, consumo in adolescenza

19 - in post-menopausa

19 + in post-menopausa

20 + PUFA omega 6, basso consumo omega 3

21 + consumo carboidrati ad alto carico glicemico, tumori "in situ", ER-/PR-

22 - in pre-menopausa, prodotti caseari a basso contenuto di grassi

23 + in post-menopausa

24 + alto consumo di pesce, ER+

25 + in pre-menopausa

	Dieta mediterranea (Prudent or healthy diet)					Dieta occidentale (Western diet)							
	Fibre (frutta verdura)	Cereali integrali	Proteine e grassi vegetali (noci, semi, legumi, olio oliva)	PUFA= acidi grassi polinsaturi (omega 3,6,9, pesce)	Fitoestrogeni, isoflavoni, lignani (Soia)	Carboidrati ed indice glicemico (cereali raffinati)	Grassi saturi, colesterolo (carni, burro e margarine)	Proteine animali e essenziali (metionina)	Latte e prodotti caseari, calcio e vit. D	Caffeina, teina (caffè, the)	Folati (vit. B9), vit. B6 e B12	Vit. A e E	Licopeni/ carotenoidi
2007													
Thiebaut 2007				+ ²⁶			+ ²⁶						
Touillaud 2007					- ²⁷								
Wakai 2005				-			=						
Wen 2009	=					+ ²⁸							
Yamamoto 2003					- ²⁹								
Studi RCT													
Chlebowski 2006							+						
Martin 2011						+	=						
Rohan						+			+				

26 + in post-menopausa

26 + in post-menopausa

27 - in post-menopausa, ER-/PR-

28 + in pre-menopausa

29 - in post-menopausa

	Dieta mediterranea (Prudent or healthy diet)				Dieta occidentale (Western diet)								
2008	Fibre (frutta verdura)	Cereali integrali	Proteine e grassi vegetali (noci, semi, legumi, olio oliva)	PUFA= acidi grassi polinsaturi (omega 3,6,9, pesce)	Fitoestrogeni, isoflavoni, lignani (Soia)	Carboidrati ed indice glicemico (cereali raffinati)	Grassi saturi, colesterolo (carni, burro e margarine)	Proteine animali e essenziali (metionina)	Latte e prodotti caseari, calcio e vit. D	Caffeina, teina (caffè, the)	Folati (vit. B9), vit. B6 e B12	Vit. A e E	Licopeni/ carotenoidi
Prentice 2006	=												
Studi Caso-controllo													
Lajous et al 2006													
Liu 2014	- ³¹			- ³¹									- ³⁰
Malin 2003	-												
Murtaugh 2008	- ³²					+ ³²							
Romieu 2004						+	=						
Shrubsole 2001													- ³³

30 - folati e vit B12 in post-menopausa (vit B12 anche in pre-menopausa), vit B6 in pre-menopausa

31 - in post-menopausa, consumo in adolescenza

31 - in post-menopausa, consumo in adolescenza

32 - in post-menopausa

32 + in pre-menopausa

33 - consumo di folati

	Dieta mediterranea (Prudent or healthy diet)					Dieta occidentale (Western diet)							
	Fibre (frutta e verdura)	Cereali integrali	Proteine e grassi vegetali (noci, semi, legumi, olio oliva)	PUFAs= acidi grassi polinsaturi (omega 3,6,9, pesce)	Fitoestrogeni, isoflavoni, lignani (Soia)	Carboidrati ed indice glicemico (cereali raffinati)	Grassi saturi, colesterolo (carni, burro e margarine)	Proteine animali e aa essenziali (metionina)	Latte e prodotti caseari, calcio e vit. D	Caffeina, teina (caffè, the)	Folati (vit. B9), vit. B6 e B12	Vit. A e E	Licopeni/ carotenoidi
Shu 2001					- ₃₄								
Wu 2002					- ₃₅								
Zhu 2011					- ₃₆								
Sulaiman 2011				=			=						
Mignone 2009	-/ ₃₇											- ₃₈	- ₃₉
Zhang 2006										- ₄₀			
Shannon 2005	-		-/ ₄₁	=	=		=		=				
Toi 2013					-								

34 - consumo in adolescenza

35 - consumo adolescenti e adulti

36 - in post menopausa, ER+/PR+

37 - crucifere; = frutta e verdura

38 - premenopausa

39 Alfa e beta carotene

40 - The verde

41 - olio di sesamo, = legumi

	Dieta mediterranea (Prudent or healthy diet)					Dieta occidentale (Western diet)							
	Fibre (frutta verdura)	Cereali integrali	Proteine e grassi vegetali (noci, semi, legumi, olio oliva)	PUFA= acidi grassi polinsaturi (omega 3,6,9, pesce)	Fitoestrogeni, isoflavoni, lignani (Soia)	Carboidrati ed indice glicemico (cereali raffinati)	Grassi saturi, colesterolo (carni, burro e margarine)	Proteine animali e essenziali (metionina)	Latte e prodotti caseari, calcio e vit. D	Caffeina, teina (caffè, the)	Folati (vit. B9), vit. B6 e B12	Vit. A e E	Licopeni/ carotenoidi
Yousef 2013									⁴² -				
Sangrjang 2013	-			=			⁴³ +						
Mourouti 2014	-	-	=	=			+	=	=				
Chajes 2012				+/-/= ⁴⁴									
Cui 2007	=	=	=		=	+	+						
Engel 2010									⁴⁵ -				
Kruk 2014	⁴⁶ -						⁴⁷ +						
Gong								=			⁴⁸ -/=		

⁴² carenza vit. D OR= 4.0 (95%CI 1.6-10.4)

⁴³ pollo, maiale (solo post menopausa)

⁴⁴ omega 6: + in premenopausa, = in postmenopausa; omega 3: = in donne normopeso o sovrappeso, - in donne obese

⁴⁵ Vit. D

⁴⁶ - se basso livello di attività fisica

⁴⁷ + se basso livello di attività fisica

⁴⁸ - folati in premenopausa, = vit B6 B12

	Dieta mediterranea (Prudent or healthy diet)					Dieta occidentale (Western diet)							
	Fibre (frutta verdura)	Cereali integrali	Proteine e grassi vegetali (noci, semi, legumi, olio oliva)	PUFA= acidi grassi polinsaturi (omega 3,6,9, pesce)	Fitoestrogeni, isoflavoni, lignani (Soia)	Carboidrati ed indice glicemico (cereali raffinati)	Grassi saturi, colesterolo (carni, burro e margarine)	Proteine animali e essenziali (metionina)	Latte e prodotti caseari, calcio e vit. D	Caffeina, teina (caffè, the)	Folati (vit. B9), vit. B6 e B12	Vit. A e E	Licopeni/ carotenoidi
2014													
Hirose 2007			-				+						
Kim 2009				-/ ⁴⁹									
Korde 2009					- ⁵⁰								

49 - pesce, omega 3 in pre menopausa, = in postmenopausa; EPA, DHA = in postmenopausa

50 - effetto protettivo solo in infanzia ed età adulta