

	Il trattamento nutrizionale nelle donne operate per tumore al seno.	Data evidence report
	Autori: Dietista Angela Sartini angela.sartini@aosp.bo.it Dietista Giulietta Tarrini giulietta.tarrini@aosp.bo.it Dietista Silvia Di Domizio silvia.didomizio@aosp.bo.it	15/01/2016

Quali raccomandazioni nutrizionali possiamo dare alle donne operate di tumore al seno per ridurre il rischio di recidive? Specifici componenti della dieta riducono il rischio di recidiva nelle donne operate di tumore al seno?

Il trattamento nutrizionale delle donne operate al seno è basato attualmente sulle raccomandazioni derivate da alcune Linee Guida che propongono un pattern alimentare basato su abbondanza di prodotti vegetali e moderazione nel consumo di prodotti animali. In particolare:

1. La Linea Guida **dell'American Cancer Society** ([Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors-2012](#)), raccomanda un regime alimentare ricco di frutta, verdure, cereali integrali, pollame e pesce, perché si è dimostrato capace di ridurre la mortalità dopo la diagnosi e il trattamento per cancro al seno, rispetto ad un modello alimentare ricco di carne rossa cereali raffinati, carni elaborate, dolci, grassi animali. In particolare uno degli studi considerati ha osservato una riduzione del 43 % della mortalità complessiva per tumori al seno con un modello alimentare che prevedeva un consumo di 5 porzioni di verdura e di frutta al giorno e un'attività fisica settimanale di 30 minuti di camminata per 6 gg a settimana.
2. Secondo l'**American Institute for Cancer Research**, ([Follow-up care for early-stage breast cancer Alberta Health Services-2013](#)), una volta completato il trattamento per il cancro e salvo diverso avviso, il paziente dovrebbe mirare a seguire le indicazioni per la prevenzione delle recidive. Tali raccomandazioni suggeriscono una sana alimentazione, l'attività fisica e il mantenimento del peso, in particolare:
 - Evitare le bevande zuccherate e limitare il consumo di alimenti ad alta densità energetica
 - Mangiare di più di una varietà di verdura, frutta, cereali integrali e legumi.
 - Limitare il consumo di carni rosse (manzo, maiale e agnello) ed evitare le carni trasformate
 - Limitare il consumo di cibi salati e cibi elaborati con il sale.
 - Introdurre supplementi dietetici per l'apparato osseo (Vitamina D: 1000 - 2000 UI al giorno)
 - assicurare un apporto di Calcio pari a 1000-1200 mg al giorno se in post-menopausa (preferibilmente da fonti alimentari).
 - Sconsigliate o fortemente limitate le bevande alcoliche (<3 bevande / settimana)
 - Mantenere l'Indice di Massa Corporea (BMI) tra 18.5-25 kg / m²
 - Mantenere la circonferenza vita < 80 cm per le donne e < 94 cm per gli uomini
 - Praticare attività fisica per almeno 2 e ½ ore a settimana, di attività moderata-vigorosa.

L'obiettivo di questo lavoro è stato quello di ricercare, attraverso una revisione della letteratura se esistono ulteriori evidenze su nutrienti, alimenti o pattern alimentari che abbiano dimostrato efficacia nella prevenzione delle recidive in donne operate di tumore al seno. La nostra ricerca si è indirizzata quindi agli studi primari.

PICO:

P: donne operate per tumore al seno

I: dieta

C: /

O: recidive del tumore

M: studi prognostici

Tipologia studi: [RTC, STUDI OSSERVAZIONALI]

Banca dati	Stringa di ricerca	reperiti	selezionati	Studi selezionati. Titolo
Pub med	Prognosis/Broad[filter] AND "Breast Neoplasms/diet therapy"[Mesh] AND (hasabstract[text] AND "2005/04/10"[PDAT] : "2015/04/07"[PDAT] AND "humans"[MeSH Terms]) AND English[lang]	25	13	<ol style="list-style-type: none"> 1. Greenlee H, Kwan ML, Ergas IJ, Strizich G, Roh JM, Wilson AT, Lee M, Sherman KJ, Ambrosone CB, Hershman DL, Neugut AI, Kushi LH. Changes in vitamin and mineral supplement use after breast cancer diagnosis in the Pathways Study: a prospective cohort study. <i>BMC Cancer</i>. 2014 May 29;14:382. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24884705 2. Inoue-Choi M, Greenlee H, Oppeneer SJ, Robien K. The association between postdiagnosis dietary supplement use and total mortality differs by diet quality among older female cancer survivors. <i>Cancer Epidemiol Biomarkers Prev</i>. 2014 May;23(5):865-75. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24621441 3. Izano MA, Fung TT, Chiuve SS, Hu FB, Holmes MD. Are diet quality scores after breast cancer diagnosis associated with improved breast cancer survival? <i>NutrCancer</i>. 2013;65(6):820-6. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23909725 4. Nechuta SJ, Caan BJ, Chen WY, Lu W, Chen Z, Kwan ML, Flatt SW, Zheng Y, Zheng W, Pierce JP, Shu XO. Soy food intake after diagnosis of breast cancer and survival: an in-depth analysis of combined evidence from cohort studies of US and Chinese women. <i>Am J Clin Nutr</i>. 2012 Jul;96(1):123-32. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22648714 5. Zhang YF, Kang HB, Li BL, Zhang RM. Positive effects of soy isoflavone food on survival of breast cancer patients in China. <i>Asian Pac J Cancer Prev</i>.2012;13(2):479-82. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22524810 6. Khan SA, Chatterton RT, Michel N, Bryk M, Lee O, Ivancic D, Heinz R, Zalles CM, Helenowski IB, Jovanovic BD, Franke AA, Bosland MC, Wang J, Hansen NM, Bethke KP, Dew A, Coomes M, Bergan RC. Soy isoflavone supplementation for breast cancer risk reduction: a randomized phase II trial. <i>Cancer Prev Res (Phila)</i>. 2012 Feb;5(2):309-19. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22307566 7. Bertone-Johnson ER, McTiernan A, Thomson CA, Wactawski-Wende J, Aragaki AK, Rohan TE, Vitolins MZ, Tamimi RM, Johnson KC, Lane D, Rexrode KM, Peck JD, Chlebowski RT, Sarto G, Manson JE. Vitamin D and calcium supplementation and one-year change in mammographic density in the women's health initiative calcium and vitamin D trial. <i>Cancer Epidemiol Biomarkers Prev</i>. 2012 Mar;21(3):462-73 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22253296 8. Parry BM, Milne JM, Yadegarfar G, Rainsbury RM. Dramatic dietary fat reduction is feasible for breast cancer patients: Results of the randomised study, WINS (UK) - stage 1. <i>Eur J Surg Oncol</i>. 2011 Oct;37(10):848-55. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21868187 9. Pierce JP. Diet and breast cancer prognosis: making sense of the Women's Healthy Eating and Living and Women's Intervention Nutrition Study trials. <i>Curr Opin Obstet Gynecol</i>. 2009 Feb;21(1):86-91. Review http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19130632

Banca dati	Stringa di ricerca	reperiti	selezionati	Studi selezionati. Titolo
				<p>10. Hernández-Valero MA, Thomson CA, Hernández M, Tran T, Detry MA, Theriault RL, Hajek RA, Pierce JP, Flatt SW, Caan BJ, Jones LA. Comparison of baseline dietary intake of Hispanic and matched non-Hispanic white breast cancer survivors enrolled in the Women's Healthy Eating and Living study. <i>J Am Diet Assoc.</i> 2008 Aug;108(8):1323-9. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18656572</p> <p>11. Thomson CA, Stendell-Hollis NR, Rock CL, Cussler EC, Flatt SW, Pierce JP. Plasma and dietary carotenoids are associated with reduced oxidative stress in women previously treated for breast cancer. <i>Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.</i> 2007 Oct;16(10):2008-15. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17932348</p> <p>12. Kroenke CH, Fung TT, Hu FB, Holmes MD. Dietary patterns and survival after breast cancer diagnosis. <i>J Clin Oncol.</i> 2005 Dec 20;23(36):9295-303. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16361628</p> <p>13. Baglietto L, English DR, Gertig DM, Hopper JL, Giles GG. Does dietary folate intake modify effect of alcohol consumption on breast cancer risk? Prospective cohort study. <i>BMJ.</i> 2005 Oct 8;331(7520):807. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16087654</p>
Pub med	("Breast Neoplasms"[Mesh] AND "Recurrence"[Mesh]) AND "Diet"[Mesh] AND ("2005/06/21"[PDat] : "2015/06/18"[PDat])	7	2	<p>1. Vrieling A, Buck K, Seibold P, Heinz J, Obi N, Flesch-Janys D, Chang-Claude J. <u>Dietary patterns and survival in German postmenopausal breast cancer survivors.</u> <i>Br J Cancer.</i> 2013 Jan 15;108(1):188-92. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23169282</p> <p>2. Kang X, Zhang Q, Wang S, Huang X, Jin S. <u>Effect of soy isoflavones on breast cancer recurrence and death for patients receiving adjuvant endocrine therapy.</u> <i>CMAJ.</i> 2010 Nov 23;182(17):1857-62. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20956506</p>
Cochrane library	breast cancer and diet (REVIEW COCHRANE)	1	0	
	breast cancer and nutrition (REVIEW COCHRANE)	1	0	
	breast cancer (REVIEW COCHRANE)	122	0	

Tabella di analisi degli articoli selezionati

Autore, anno	Popolazione	Intervento /Fattore	Comparazione	Outcome	Disegno	Conclusioni	Commenti (bias)
M. A. Hernandez Valero, 2008	Donne ispaniche (n 165) e bianche non ispaniche (n 165) con diagnosi di tumore al seno (stadio 1, 2, 3a), arruolate 2 anni dopo la diagnosi; si tratta di sottogruppi del Women's Healthy Eating and Living study (WHEL), RCT multicentrico (3088 donne con tumore al seno) che ha indagato se una dieta ricca in fibra, frutta, vegetali e ridotta in grassi aumenta la sopravvivenza nelle donne affette da tumore al seno.	Intake dietetici relativi a: <ul style="list-style-type: none"> • alcol • licopene • carotene • frutta e verdura • caffeina • calorie totali • grassi • fibra 	//	Differenze alimentari tra diversi gruppi etnici con diverso rischio di tumore al seno	Studio osservazionale	<p>Lo studio fornisce le sole differenze al baseline tra i due gruppi: nessuna differenza statisticamente significativa per Calorie totali, composizione della dieta, consumo di caffeina, consumo di frutta e verdura, intake di carotene, consumo di alcol (g) e calorie da alcol. differenze statisticamente significative solo per:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Consumo di alcol (% donne consumatrici di alcol su totale donne): donne bianche non ispaniche vs donne ispaniche (75.8% vs 59.4%; $P=0.001$); 2. Intake di licopene (μg): donne bianche non ispaniche vs donne ispaniche ($3,004.2 \pm 2,719.9$ vs $3,682.0 \pm 3,161.7$; $P=0,029$) 	<p>Vengono presentati i dati osservati al baseline e pre randomizzazione, relativi ad aspetti socio demografici e intake alimentare in due sottogruppi, con differente rischio di tumore al seno in base all'etnia (più elevato nelle donne bianche non ispaniche)</p> <p>Al baseline esistono differenze statisticamente significative tra i due gruppi, per</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nascita fuori dagli USA (% su totale soggetti per gruppo): donne bianche non ispaniche vs donne ispaniche 10.3 % vs 32,7 % ($p<0,001$) 2. Postcollege/university graduate (%): donne bianche non ispaniche vs donne ispaniche 53,3% vs 31,0 % ($p<0,001$) 3. Non differenze statisticamente significative per età alla diagnosi, BMI, stato menopausale, stadio del tumore. <p>Essendo le donne arruolate due anni dopo la diagnosi esiste la possibilità che il consumo di frutta e verdura sia aumentato rispetto alle abitudini usuali in relazione alla diagnosi ricevuta.</p>

Autore, anno	Popolazione	Intervento /Fattore	Comparazione	Outcome	Disegno	Conclusioni	Commenti (bias)
C A. Thomson, 2007	207 donne in postmenopausa sopravvissute a tumore al seno (stadio I, II, o IIIA, almeno 6 mesi dopo la diagnosi) dallo studio WHEL (Women's Healthy Eating and Living Study). Criteri di esclusione: fumo, danno epatico o renale, incapacità o non disponibilità raccolta urine 24 ore. Dati raccolti al baseline pre-randomizzazione nel Whels study	Intake alimentare di licopene, carotenoidi, luteina, zeaxantina alimentari e associazione con indici stress ossidativo		Outcome: indici di stress ossidativo [8-hydroxy-2-deoxyguanosine urinario (8-OHdG) e 8-iso-prostaglandin-F2a urinario (8-iso-PGF2a)]	Cross sectional study	<p>Plasma: Significativa associazione inversa tra livelli plasmatici di Alfa-carotene e Beta-carotene e 8-OHdG urinario (p=0,001 e p< 0,001 rispettivamente) ma non con 8-iso-PGF2a urinario.</p> <p>Non significativa associazione tra livelli plasmatici di licopene e luteina/zeaxantina e indicatori di stress ossidativo.</p> <p>Intake alimentari: Intake alimentare di Alfa-carotene e Beta-carotene non significativamente associato con indicatori di stress ossidativo (8-OHdG and 8-iso-PGF2a).</p> <p>Intake alimentare di licopene and luteina/zeaxanthina modesta associazione inversa solo con 8-OHdG levels (P = 0.054).</p> <p>Lo studio non evidenzia il ruolo protettivo di carotenoidi e licopene. Il ruolo protettivo di frutta e verdura evidenziati in altri studi potrebbe essere dovuto ad altri meccanismi biologici e non solo all'attività antiossidante</p>	<p>Manca gruppo di controllo</p> <p>Intake alimentari misurati attraverso questionario autosomministrato (possibile errore di misura).</p>

Autore, anno	Popolazione	Intervento /Fattore	Comparazione	Outcome	Disegno	Conclusioni	Commenti (bias)
H Greenlee, 2014	<p>Lo studio ha esaminato l'assunzione di supplementi a base di vitamine e minerali in 2596 donne sopravvissute al tumore al seno arruolate nel Pathway Study, nei primi 6 mesi dopo la diagnosi e prima di iniziare chemioterapia. arruolamento dal gennaio 2006 ad aprile 2013.</p> <p>Criteria eleggibilità:</p> <ul style="list-style-type: none"> • almeno 21 anni di età alla diagnosi e membro del KPNC, • con recente diagnosi di tumore invasivo al seno (entro due mesi), • non avere altri precedenti diagnosi di tumore, • di lingua inglese, spagnola, cantonese, mandarino,, • residenti entro u raggio di 65 	<p>Al baseline intervista e questionario auto-somministrato; a 6 mesi questionario autosomministrato e se necessaria intervista. Rilevati fattori socio demografici, dieta, attività fisica, fumo, fattori di rischio per tumore al seno, anamnesi, uso di supplementi di vitamine e minerali (dose, frequenza, durata dell'uso, prima o dopo la diagnosi) dati antropometrici.</p>		<p>Outcome: utilizzo di integratori multivitaminica e minerali prima e dopo la diagnosi. OR per uso supplementi in relazione a età, reddito, condizione clinica, consumo di frutta e verdura.</p>	<p>Studio di coorte prospettico</p>	<p>Prima della diagnosi</p> <ul style="list-style-type: none"> • 83,6% assumeva almeno 1 supplemento, di cui 85,9 %bianche non ispaniche vs 73,8% ispaniche (p<0,0001); 70% assumeva multivitaminici; 32,3% vit C; 23,6% calcio; 21,9 %Vit E; 15,4% Vit D <p>A 6 mesi dalla diagnosi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 82% assumeva almeno 1 supplemento, 60,8% assumeva multivitaminici, 24,7% vit C, 51,8% calcio, 11,6% Vit E, 43,1% Vit D • iniziatori di vitamine/minerali dopo la diagnosi 60,2% di cui 46,3% in modo discontinuo e 65,5 in modo continuo; non utilizzatori: 7,2% <p>OR per inizio uso di supplementi a 6 mesi (p significativo):</p> <ul style="list-style-type: none"> • età >50 anni: OR 2,56-3,08 calcio, OR 1,82-2,19 vit d, OR 0,45-0,68 vit E • reddito familiare >25000 dollari: OR 0,29-0,43 multivitaminici • condizione clinica: OR non significativi o debolmente significativi • elevato consumo di frutta e verdura (≥35 porzioni settimana): OR 1,42 per Vit C, OR 1,60 per Vit E, OR 1,48 per Vit D. 	<ul style="list-style-type: none"> • Manca gruppo di controllo. • Elevata rinuncia tra le donne arruolate [le donne analizzate 2596 contro 4505 arruolabili (motivo della rinuncia (impegno, disinteresse, stanchezza, problemi di salute, sentirsi abbattute, arruolate in altro studio)]

Autore, anno	Popolazione	Intervento /Fattore	Comparazione	Outcome	Disegno	Conclusioni	Commenti (bias)
M. A. Izano, 2013	<p>4103 donne con diagnosi di tumore al seno (stadio I-III) tra il 1980 e il 2003, appartenenti alla coorte Nurses' Health Study (NHS). Follow up 1980-2010</p> <p>Criteri esclusione: donne decedute per tumore al seno entro il 1° anno dalla diagnosi, o con ricorrenze entro il 1° anno dalla diagnosi, stadio non definito o >III, donne di cui si sono perse informazioni sulla dieta.</p> <p>[DASH score assegnato alle donne da min 8 a max 40, in base ai quintili di consumo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • score 1: quintile con più basso introito di frutta, vegetali, noci e legumi, latticini magri, cereali integrali • score 5: quintile con più alto introito di frutta 	FFQ (food frequency questionnaire) nel 1980-84-86-90-94-98-2002, usato per ottenere il DASH Score e AHEI-2010 score.		<ul style="list-style-type: none"> • Primario: mortalità per tumore al seno • Secondario: ricorrenza per tumore al seno (fegato, polmone, osso, cervello), mortalità per cause diverse 	studio di coorte prospettico senza gruppo di controllo	<ul style="list-style-type: none"> • elevato consumo di frutta e verdura (>35 porzioni settimana): OR 1,42 per Vit C, OR 1,60 per Vit E, OR 1,48 per Vit D. <p>MORTALITA' nel follow up:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 981 morti di cui 453 per tumore al seno e 528 altre cause • 38 ricorrenze <p>Nessuna associazione tra DASH score o AHEI-2010 score e mortalità per tumore al seno (p non significativo).</p> <p>Nessuna associazione tra DASH score o AHEI-2010 score e mortalità per tumore al seno per ER status (p non significativo).</p> <p>DASH score a AHEI-2010 score alti sono invece associati a rischio più basso di mortalità per cause diverse</p> <p>Mortalità per cause diverse e correlazione al Dash score (CI 95%):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> quintile 1: RR 1.00 <input type="checkbox"/> quintile 2: RR 0.90 (0.68–1.21) <input type="checkbox"/> quintile 3: 0.70 (0.52–0.94) <input type="checkbox"/> quintile 4: 0.59 (0.44–0.79) <input type="checkbox"/> quintile 5: 1.03 (0.76–1.41) <p>p trend 0,0001</p>	<p>Manca gruppo di controllo</p> <p>Sull'outcome ricorrenze viene fornito solo il numero totale di pazienti che hanno presentato l'outcome durante il follow up, ma non vengono presentate correlazioni con la dieta.</p> <p>Il FFQ è auto-somministrato (possibili bias per mancata accuratezza?), anche se gli errori sono minimizzati dalle numerose somministrazioni durante il follow up.</p> <p>L'assegnazione degli score può essere stata fatta in modo arbitrario?</p>

Autore, anno	Popolazione	Intervento /Fattore	Comparazione	Outcome	Disegno	Conclusioni	Commenti (bias)
	<p>AHEI-2010 score assegnato alle donne min 0 (non aderente) max 10 (perfetta aderenza):</p> <ul style="list-style-type: none"> • score 10: apporti uguali ai raccomandati per verdura, frutta, noci e legumi, cereali integrali, acidi grassi trans, EPA e DHA, acidi grassi polinsaturi • score 0: nessun apporto di verdura, frutta, noci e legumi, cereali integrali, acidi grassi trans, EPA e DHA, acidi grassi polinsaturi 					<input type="checkbox"/> quintile 4: 0.59 (0.44–0.79) <input type="checkbox"/> quintile 5: 1.03 (0.76–1.41) p trend 0,0001 Mortalità per cause diverse e correlazione al AHEI-2010 score (CI 95%): <input type="checkbox"/> quintile 1: RR 1.00 quintile 2: RR 0.81 (0.62–1.06) <input type="checkbox"/> quintile 3: 0.67 (0.51–0.88) <input type="checkbox"/> quintile 4: 0.49 (0.37–0.66) <input type="checkbox"/> quintile 5: 0.48 (0.36–0.64) p trend <0.001	
Ya-Feng Zhang, 2012	Pazienti Osp Inner Mongolia centrale. 616 donne partecipanti allo studio con diagnosi di tumore al seno ma non in presenza di recidive per bc.	Messo a punto tra genn 2004 e genn 2006. Interviste faccia a faccia tramite questionari strutturati, per reperire informazioni sulle abitudini		Valutare l'associazione tra consumo di isoflavoni di soia dei cibi e la mortalità per BC Su 616 partecipanti allo	Studio osservazionale di prognosi	Lo studio mostra che il consumo di isoflavoni di soia è associato ad una maggiore sopravvivenza ed una minore ricorrenza di recidive: il rischio è inversamente associato al consumo di isoflavoni di soia.	La tabella n 2 e n 3 relative all'associazione tra introduzione di prodotti della soia e prognosi di BC mostra che il n° dei pazienti conteggiati per grammi di prot. di soia introdotti non è 616 ma 566 (-8%) Le donne cinesi hanno generalmente un' alta introduzione di cibi a base di soia rispetto alle donne di altre

Autore, anno	Popolazione	Intervento /Fattore	Comparazione	Outcome	Disegno	Conclusioni	Commenti (bias)
		alimentari e sui fattori confondenti: es peso corporeo, altezza, età menopausa, uso di estrogeni, uso di tabacco o alcol ecc.		studio, 79 decessi vennero correlati con il tumore al seno (follow up media 52 mesi (9-60). Un'introduzione > mg di 17.3 die riduce la mortalità di 36-38%. 1) Un 'alta introduzione di proteine della soia diminuisce la mortalità per cancro al seno HR (95% CI) of 0.71 (0.52-0.98). 2) nelle donne con recettori positivi agli estrogeni, un' alta introduzione di isoflavoni di soia riduce la mortalità(HR 0.59, 0.40-0.93).		Nelle donne con recettori positivi agli estrogeni un'alta introduzione di isoflavoni di soia riduce la mortalità. Un 'alta introduzione di proteine della soia diminuisce la mortalità per cancro al seno.	nazionalità: i prodotti a base di soia hanno proprietà anticancro e e migliorano la salute delle ossa e cardiovascolare. Un'alta introduzione di soia è associata con uno stile di vita salutare, ricco di vegetali, pesce e povero in carni rosse e grassi animali. Già studi precedenti (Pierce et al., 2007) mostrano che questo stile di alimentare diminuisce l'incidenza di BC e aumenta la sopravvivenza delle pazienti oncologiche
SA Khan, 2012	126 donne volontarie, tra i 25 e 55 anni, reclutate in un centro specializzato per tumori al seno	98 donne entrarono nello studio; 49 nel gruppo di trattamento; il trattamento	N 49 donne gruppo controllo con placebo.	98 furono valutate per Ki-67 LI. In 49 donne sottoposte al trattamento, la mediana Ki-67 LI è 1.18 al pre	Trials fase 2 b rando mizzato in	Conclusioni l'intervento di 6 mesi tra le donne occidentali in salute ma ad alto rischio, non ha ridotto proliferazione delle cellule epiteliali, il che suggerisce	Il n° dei pazienti entrati nello studio non è elevato ed è anche di breve durata. Studi recenti suggeriscono un supplemento nutrizionale di isoflavoni di soia a protezione sia dei tumori al seno che verso le recidive. Questi favorevoli

Autore, anno	Popolazione	Intervento /Fattore	Comparazione	Outcome	Disegno	Conclusioni	Commenti (bias)
	<p>(Chicago), con minimo rischio di BC vengono sottoposte ad ago aspirato. Le donne con cellule epiteliali > o uguali a 4000 vennero randomizzate in doppio cieco</p>	<p>viene condotto per 6 mesi con una integrazione a base di isoflavoni di soia (150 mg genisteina , 74 mg daidzeina e 11 mg glyciteina), in dose superiore al quartile rispetto al consumo di soia delle donne asiatiche, per verificare l'effetto sulla proliferazione delle cellule epiteliali e su altri biomarkers. Esaminate le cellule con ki-67 labelling index e atipia. Esaminato l'espressione di 28 geni relativi alla proliferazione, apoptosi e l' effetto estrogenico viene misurato con RT-PCR. Il livello di ormoni e proteine è misurato nel fluido aspirato dai</p>		<p>intervento e 1.12 post-intervento . Nei 49 soggetti placebo è di 0.97 and 0.92 (p for between-group change 0.32). La stratificazione per menopausa ha dato risultati simili tra i gruppi ma all'interno del gruppo premenopausale le donne trattate con soia Ki-67 LI aumentò di 1.71 to 2.18 (p=0.04). Non hanno efficacia sui parametri cytologic atypia or NAF. Hanno visto significativi aumenti nell'espressione del gene 14/28 entro il gruppo soia, ma non nel gruppo di controllo, senza significative differenze tra i due gruppi. Il valore di ginestina nel plasma dimostra un'</p>	<p>doppio cieco</p>	<p>una mancanza di efficacia nella prevenzione del bc e possibile effetti avversi nelle donne in premenopausa.</p>	<p>effetti su assunzione di soia sono riscontrati nelle donne asiatiche probabilmente perchè vengono assunti precocemente durante la vita. L'assunzione di soia nelle donne nate nei paesi occidentali a rischio di bc e quelle sopravvissute al bc viene scoraggiato perchè nei roditori i dati mostrano un effetto cancerogeno dei componenti della soia. Nelle donne in premenopausa ci fu un aumento del 27% del rischio relativo nel post intervento KI-67 LI a seguito della supplementazione con soia . La ragione dell' apparente stimolazione sulla proliferazioni delle cellule epiteliali del seno non sono ancora note ma si sospetta un effetto pro estrogenico della soia con una possibile interazione con il progesterone.</p>

Autore, anno	Popolazione	Intervento /Fattore	Comparazione	Outcome	Disegno	Conclusioni	Commenti (bias)
		capezzoli		eccellente compliance.			
L. Baglietto, 2005	17447 donne nate in Australia, Nuova Zelanda o nel Regno Unito, età compresa tra i 40-69 arruolate tra il 1990-4, e seguite fino al 31 dicembre 2003. Sono state escluse donne di origine greca o italiana, con BC invasivo, con malattie metaboliche o di cuore.	Valutare l'efficacia dei folati alimentari in relazione al rischio di cancro al seno e al consumo di alcol. Tramite interviste hanno somministrato un questionario dietetico per valutare la frequenza dei cibi, ma non la quantità, e l'introito di alcol.		537 donne vengono diagnosticate con bc invasivo durante il follow up. 1) associazione tra consumo di alcol e bc: - donne astemie l'HR 1.03 (0.62 – 1.73); - donne che consumano una media di 40 g o più di alcol HR 1.41, (95% IC 0.90-2.23). 2) associazione tra consumo di alcol, bc e introduzione di folati: - HR nelle donne con consumo di alcol di 40 g o più ed una introduzione di 200 microg/ die di folati è 2 (1.14 – 3.49); - HR nella donne con consumo di alcol di 40 g o più ed una introduzione di 400 microg/ die di folati è 0.77(0.33-1.80)	Studio di corte prospettico	1) Nessuna significativa associazione tra consumo di alcol e/o di folati 2) Nessuna diretta associazione tra dieta ricca in folati e il rischio di bc, ma una medio-alta introduzione di folati abbassa il rischio di bc nelle donne che assumono 40 g di alcol/ die.	Lo studio: include un piccolo numero di donne con un alto consumo di alcol e folati.

Autore, anno	Popolazione	Intervento /Fattore	Comparazione	Outcome	Disegno	Conclusioni	Commenti (bias)
				(P= 0.04 interazione tra alcol e folati).			
CH Kroenke, 2005	Incluse 2619 donne partecipanti allo studio NHS, diagnosticate con tumore al seno tra 1982 e 1998, che hanno completato i questionari dietetici per più di un anno dopo la diagnosi.	Viene valutata la correlazione potenziale della dieta "PRUDENT" e (modello mediterraneo) e dieta WESTERN. I due modelli alimentari vengono valutati prima e dopo la diagnosi di BC e viene misurato il tempo intercorso dalla diagnosi all'evento. Le partecipanti sono state seguite fino al 2002 (in media per 9 anni)	Dieta "WESTERN": alta introduzione di grano raffinato, carne rossa, dolci, prodotti caseari, patate fritte, ecc. La dieta western è ricca di grassi saturi, prodotti raffinati zuccheri, bassa in fibre e proteine.	Decessi per BC Durante il follow up 414 decessi di cui 242 per bc e 172 per cause diverse da bc. 1)Comparando le donne che seguono il modello alimentare Prudent (da quelle con la minore introduzione a quelle con la maggiore introduzione) l'RR (95%CI) per morti dovute ad altre cause rispetto al cancro al seno è - 0.85 (95% CI, 0.53- 1.35), - 0.74 (95%CI, 0.45 - 1.21), - 0.70 (95% CI, 0.42 - 1.17), - 0.54 (95% CI, 0.31 -0.95); P = .03, dal più basso quintile di introduzione al più alto .	Studio prospettico di prognosi	I due modelli alimentari non sono correlati a mortalità per tumore al seno. Un' alta aderenza alla dieta tipo "Prudent e bassa aderenza alla dieta tipo "Western" può proteggere verso la mortalità non correlata al bc.	Non è stato accuratamente stimato l'introito alimentare che ha limitato la valutazione del potenziale impatto dei cambiamenti dietetici prima e dopo la diagnosi e quindi i successivi esiti

Autore, anno	Popolazione	Intervento /Fattore	Comparazione	Outcome	Disegno	Conclusioni	Commenti (bias)
				2) Si è trovata una correlazione tra le morti per cause diverse dal BC e la dieta "western". RR(95%CI) 0.54 (0.31 - 0.95)			
A Vrieling, 2013	Studio condotto in Germania n° 2522 pazienti in post menopausa diagnosticate tra 2001 e il 2005 con dati disponibili tratti dal questionario di frequenza di assunzione dei cibi.	Identificate due tipologie di modelli alimentari: 1) il modello salutare (alto contenuto di vegetali, frutta, oli vegetale, salse, zuppe e brodi). 2) il modello non salutare (alta introduzione di carni rosse, carni lavorate, cibi grassi fritti)		Verifica della causa di morte, e delle recidive durante anno 2009. 1) Alta introduzione di dieta non salutare viene associata con un aumento del rischio di mortalità non dovuta a bc, (highest vs lowest quartile: HR, 3.69; 95% CI, 1.66–8.17; P-trend < 0.001). 2)Nessuna associazione viene trovata tra la dieta non salutare con la mortalità per bc o con le recidive. 3)La dieta salutare è inversamente associate con la mortalità in generale	studio osservazionale	Adottare nella pre-diagnosi un modello alimentare 'malsano' può aumentare il rischio di mortalità non dovuta al cancro al seno, mentre adottare un modello alimentare salutare può ridurre il rischio di morte in generale e le ricorrenze di bc	Outcome n° 3 ha un HR < di 1 quindi rileva un effetto benefico, ma l' IC supera l'1.

Autore, anno	Popolazione	Intervento /Fattore	Comparazione	Outcome	Disegno	Conclusioni	Commenti (bias)
				(HR, 0.74; 95% CI, 0.47–1.15; P-trend = 0.02) e con le recidive al seno (HR, 0.71; 95% CI, 0.48–1.06; P-trend = 0.02) nelle pazienti in stadio I–III a.			
X. Kang, 2010	524 pazienti, reclutate in un ospedale cinese, operate al seno tra agosto 2002 e luglio 2002 e sottoposte a terapia endocrina adiuvante.	Valutare la quantità di isoflavoni di soia della dieta abituale delle pazienti, durante il follow up, tramite un questionario delle frequenze validato.		Decessi e recidive durante il follow up di 5 anni. 1) tra le donne in premenopausa, il dato complessivo di morte (30.6%) non è correlato all'introduzione di isoflavoni di soia (HR = 1.05, 95% CI 0.78–1.71 per il quartile più alto [> 42.3 mg/day] v. il quartile più basso [< 15.2 mg/day], p for trend = 0.87). 2) nelle donne post menopausa, (dal quartile più basso a quello più alto per l'introduzione di isoflavoni soia) il	Studio osservazionale	Alta introduzione di soia viene associata con un minor rischio di ricorrenze tra le donne in post menopausa sia in quelle con recettori positivi per estrogeni e progesterone che in quelle sottoposte a tarapia con anastrozolo.	Hanno verificato una diminuzione del rischio di recidive tra le donne in post meno-pausa che assumono alti quantitativi di isoflavoni di soia ma in contrasto non hanno trovato una diminuzione del rischio di morte tra le donne in post menopausa che assumono alti quantitativi di isoflavoni. Mentre non sono stati trovati effetti positivi tra le donne in premenopausa. Hanno ipotizzato che altri componenti bioattivi (tipo le proteine della soia) abbiano effetti, dannosi o benefici, sul tessuto del seno. Questo studio non può essere generalizzato nelle popolazioni che hanno abitualmente consumo giornaliero più basso di soia

Autore, anno	Popolazione	Intervento /Fattore	Comparazione	Outcome	Dise gno	Conclusioni	Commenti (bias)
				<p>rischio di recidive fu significativamente basso (HR = 0.67, 95% CI 0.54-0.85, <i>p</i> for trend =0.02).</p> <p>3) associazioni inverse vengono osservate anche tra le pazienti con recettori ormonali positivi per estrogeni e progesterone (in tutti i quartili): Q4 v Q 1, HR= 0.66 (0.49-0.86) e anche in quelle che assumono anastrozolo in tutti i quartili : Q4 v Q1 HR= 0.65 (0.47-0.85).</p>			
Johon P.Pierce, 2009	Women's Healthy Eating and Living (WHEL) e Women's Intervention Nutrition Study (WINS)	WINS concentra gli studi su un modello dietetico a basso contenuto in grassi, sono state randomizzate n. 975 donne nel gruppo di intervento. WHEL concentra gli studi su un apporto	WINS n. 1462 donne nel gruppo di controllo e WHEL n. 1220 donne del gruppo di controllo	Confronto dei risultati dei due studi: donne che hanno avuto recidive locali e nuovi eventi di cancro al seno WINS - 1,3% e WHEL +0.5% in particolare l'effetto del gruppo WINS era tra le donne che avevano una	REVIS IONE non sistemica di RCT	Lo studio WHEL riporta una associazione non convincente tra l'intervento dietetico e la prognosi, lo studio WINS ha esaminato solo le donne in post menopausa e non ha riportato un significativo miglioramento della prognosi per il gruppo di intervento	Lo studio WHEL ha sottovalutato gli eventi nei primi anni della diagnosi ed ha arruolato donne nei primi 4 anni dalla diagnosi, le donne in post menopausa dello studi avevano caratteristiche tumorali più avanzate. BIAS di arruolamento. Lo studio WINS si concentra sui singoli eventi di cancro al seno entro i primi 5 anni. Ed ha arruolato donne con cancro al seno entro un anno dalla diagnosi lo studi riporta anche una riduzione del peso nel

Autore, anno	Popolazione	Intervento /Fattore	Comparazione	Outcome	Disegno	Conclusioni	Commenti (bias)
		maggiore di fibre, verdura e frutta in n 1128 donne gruppo di intervento		mastectomia parziale per il tumore al seno in fase iniziale C=2,1% , I=1,1%.			gruppo di intervento
Choi M.I. 2014	N 2118 donne in post menopausa sudiate dal 1986 al 2002 con una conferma di tumore per tutte le cause	Questionario autosomministrato a 41836 donne hanno risposto il,42% Valutare l'associazione tra l'uso di integratori alimentari (Ferro, acido folico, e Vit. E) e la conseguente mortalità per tutte le cause		L'uso di integratori in ferro è stato associato con più alta mortalità HR 1,52 I.C. 95%) 1,05-2,18 nelle donne non in buona salute L'acido folico è stato associato ad una mortalità elevata con una dieta di basso livello qualitativo /H.R. 2.33 I.C. 95%) 1,33-4,08 p = 0,006 così anche l'utilizzo di integratori multivitaminici Mentre una maggiore assunzione di vit E in combinazione di multivitaminici è stato associato con un minor rischio di morte (HR 0.610 I.C. 95% , 0,39-0,94; p= 0,02	Studio di corte prospettico	L'associazione tra uso di integratori alimentari e la mortalità può variare a seconda dello stato di salute e della qualità della dieta tra i sopravvissuti al cancro nella popolazione anziana 85% dei sopravvissuti al cancro al seno utilizzava integratori alimentari e multivitaminici	Non pertinente l'analisi viene fatta per tutti i tipi di tumori femminili .

Autore, anno	Popolazione	Intervento /Fattore	Comparazione	Outcome	Disegno	Conclusioni	Commenti (bias)
Parry B.M. 2011	N 54 pz reclutati tra il 2000-2005 arruolati nel 1° gruppo e n 53 pazienti del 2° gruppo)	1° gruppo : partecipava a Sessioni di gruppo condotte da una dietista per ridurre I grassi dalla dieta	Il 2° gruppo ha ricevuto solo consigli per una sana alimentazione sempre da personale addestrato	Una percentuale maggiore di donne del primo gruppo ha ottenuto una riduzione del consumo di grassi del >50% a 3 mesi (p<0,001) e a 24 mesi (p<0,001) rispetto al gruppo 2°. (95% CI : 21-54%)	a randomised controlled study	Lo studio conclude che la consulenza di una dietista con sessioni di gruppo è efficace nel diminuire I grassi dalla dieta nella prevenzione secondaria del tumore al seno)	Bias di selezione per il reclutamento.
E R. Bertone-Johnson, 2012	N 330 donne in postmenopausa arruolate in the Women's Health Initiative hormone therapy (HT)	Supplementazioni di vit D e Ca a n.330 donne in postmenopausa iscritti Health Initiative terapia n 151 donne sono stati randomizzati a ricevere 1000 mg / d di carbonato di calcio elementare più 400 UI / die di vitamina D	N 179 donne assegnate a a ricevere un un placebo.	Dopo circa un anno, la densità mammografica è diminuita del 2% nel gruppo supplementazione Ca e vit D e un aumento dell'1% nel gruppo placebo 0.97; 95% CI = 0,81-1,17). I risultati suggeriscono potenziale interazione con l'uso di HT (P = 0,08). Nelle donne randomizzate a HT attivo e con placebo, il rapporto di densità media nei due gruppi a confronto è stata 0,82 (95% CI = 0,61-1,11) contro 1,16 (95% CI = 0,92-1,45)	RCT	Non significativi effetti con le supplementazioni di vit D e Ca dopo un anno con mammographic density 0.97 (0.81-1.17) P= 0.77 95%CI	Dimensione del campione ridotto non significativo

Autore, anno	Popolazione	Intervento /Fattore	Comparazione	Outcome	Disegno	Conclusioni	Commenti (bias)
				nelle donne randomizzate a HT attivo. Una ulteriore analisi di sensibilità limitata alle donne che assumono $\geq 80\%$ degli integratori di Ca e Vit D i rapporti erano 0,67 (95% CI = 0,41-1,07) nelle donne non assegnate a HT e 1.07 (95% CI = 0,79-1,47) le donne assegnate a HT.			
S J Nechuta 2012	N 9514 donne in con cancro al seno tra il 1991 e il 2006 n 2 corti una americana e l'altra cinese	Valutazione dell'apporto di isoflavoni di soya soia pari a ≥ 10 mg di isoflavoni / di		Non significativa riduzione del rischio di cancro al seno: HR 0,83 ;95% CI (0.64—1.07) Riduzione del rischio significativa per le recidive (HR 0:75 ; 95 CI : 0.61; 0.92	N 2 Studi di corte prospettici	Un consumo di 10mg al di di isoflavoni è stato associato ad una non significativa riduzione del rischio per tutte le cause (HR0,87;95% CI 0,70, 1,10) e una non significativa riduzione di rischio per cancro al seno (HR 0,83; 95%CI :0:4,1,07 e una significativa riduzione del rischio per le recidive (HR: 0.75; 95% CI : (061-0.92) Maggiore assunzione di isoflavoni è stato associato ad un ridotto rischio di recidiva; del 36%	Gli effetti protettivi della soya possono essere limitati alle donne asiatiche che consumano la soya fin dalla giovane età una maggiore assunzione di isoflavoni è stato associato con lo stile di vita, tra cui l'esercizio fisico regolare e una maggiore consumo di verdure crocifere (tra tutti i sopravvissuti) un BMI più basso e non fumatori

SOMMARIO DELLE EVIDENZE

Sintesi della evidenze

Alcool:

- In popolazione con maggior rischio di tumore al seno è presente un'abitudine più diffusa di consumare alcol rispetto alle popolazione con rischio inferiore (donne bianche non ispaniche vs donne ispaniche); nessuna differenza quando si considerano i grammi di alcol consumati e le calorie da alcol. (Livello III)

Licopene:

- In popolazione con maggior rischio di tumore al seno è presente un introito inferiore di licopene rispetto alle popolazioni con rischio inferiore (donne bianche non ispaniche vs donne ispaniche). (Livello III)
- Introiti di licopene: modesta associazione inversa con un solo indicatore di stress ossidativo (8-OHdG). (Livello III)

Luteina/Zeaxantina:

- **Introiti di luteina/zeaxantina:** modesta associazione inversa con un solo indicatore di stress ossidativo (8-OHdG). (Livello III)

Caroteni:

- **Introiti di alfa-carotene e beta-carotene;** non significativamente associati con indicatori di stress ossidativo (8-OHdG e 8-iso-PGF2a). (Livello III)

Pattern alimentari:

- **Dash diet:** (elevato introito di frutta, vegetali, noci e legumi, latticini magri, cereali integrali) Nessuna associazione con mortalità per tumore al seno; Nessuna associazione con mortalità per tumore al seno anche per ER status. Rischio più basso per mortalità per cause diverse. (Livello III)
- **AHEI-2010 diet:** (elevati consumi di verdura, frutta, noci e legumi, cereali integrali, acidi grassi trans, EPA e DHA, acidi grassi polinsaturi) Nessuna associazione con mortalità per tumore al seno. Nessuna associazione con mortalità per tumore al seno anche per ER status. Presente rischio più basso di mortalità per cause diverse. (Livello III)

Isoflavoni di soia:

- Il consumo di isoflavoni di soia è associato con una maggiore sopravvivenza ed una minore ricorrenza di recidive; nelle donne con recettori positivi agli estrogeni un'alta introduzione di isoflavoni di soia riduce la mortalità così pure un'alta introduzione di proteine della soia. (Livello III)
- Tra le donne in post menopausa, un'alta introduzione di soia viene associata ad un minor rischio di recidive sia in quelle con recettori positivi per estrogeni e progesterone che in quelle sottoposte a terapia con anastrozolo, ma questo studio non può essere generalizzato nelle popolazioni che hanno abitualmente consumo giornaliero di soia più basso. (Livello III)
- Studio invece condotto su donne occidentali a cui hanno integrato l'alimentazione con un mix di isoflavoni di soia, non ha verificato una riduzione della proliferazione delle cellule epiteliali, questo suggerisce una mancanza di efficacia nella prevenzione del tumore al seno, inoltre sono stati evidenziati possibili effetti avversi nelle donne in pre-menopausa. (Livello II)
- Altro studio evidenzia che una maggiore assunzione di soya post diagnosi pari a 10mg di isoflavoni/die è associato ad un ridotto rischio di recidiva sia nelle donne asiatiche che statunitensi. (Livello III)

Alcool in associazione a folati:

- Nessuna significativa associazione tra tumore al seno, consumo associato di alcol e di folati, nessuna diretta associazione tra dieta ricca in folati e rischio di tumore al seno, ma una medio-alta introduzione di folati abbassa il rischio nelle donne che assumono 40 g di alcol /die. Questo studio rafforza le evidenze che un'adeguata introduzione di folati può proteggere dall'aumento del rischio di tumore al seno nelle donne che assumono alcol. (Livello III)

Tipologie di condotte alimentari:

- un modello alimentare malsano (alta introduzione di carni rosse, carni lavorate, cibi grassi fritti, ecc) può incrementare il rischio di mortalità in generale (per cause diverse dal cancro al seno); incrementare un modello alimentare salutare (alto contenuto di vegetali, frutta, oli vegetale, salse, zuppe e brodi), non ha mostrato di ridurre la mortalità in generale o la riduzione delle recidive. (Livello III)
- Un altro studio ribadisce che un modello alimentare di tipo mediterraneo può proteggere verso la mortalità non correlata al tumore al seno, ma non trova evidenze di protezione verso le recidive di tumore al seno. (Livello III)

Integratori in ferro:

- L'uso di integratori in ferro è stato associato nelle donne non in buona salute con una più alta mortalità (Livello III)

Acido folico:

- è stato associato ad una mortalità elevata quando viene associato ad una dieta di basso livello qualitativo. (Livello III)

Integratori multivitaminici:

- l'associazione tra uso di integratori alimentari e la mortalità può variare a seconda dello stato di salute e della qualità della dieta tra i sopravvissuti al cancro nella popolazione anziana (Livello III)

Vit E:

- Una maggiore assunzione di vit E in combinazione di multivitaminici è stato associato con un minor rischio di morte. (Livello III)

Supplementazione di Ca e Vit. D:

- La supplementazione di Ca e vit D non ha influenzato la densità mammografia, tuttavia è stato osservato che la supplementazione di Ca (400 UI) è stata associata ad una densità mammografia leggermente inferiore nelle donne in menopausa che non utilizzavano la terapia ormonale e leggermente più alta nelle donne in terapia ormonale. Potenziale interazione tra estrogeni e Vit D . (Livello II)
- La dose di Vit D testata nello studio di 400 UI /die può essere stata sufficiente a modificare la densità al seno entro l'anno. E' stato proposto che in assenza di esposizione alla luce solare l'assunzione di 1700-2000 UI /die di vit D necessaria per raggiungere 25(OH)D livelli di 75 nmol/l può essere necessaria per abbassare il rischio di cancro al seno. (Livello II)

Livelli delle evidenze

Livello I: Meta-analisi (con omogeneità) di studi sperimentali (ad esempio RCT con randomizzazione nascosta) o uno o più ampi studi sperimentali con intervalli di confidenza limitati.

Livello II: Uno o più piccoli studi randomizzati con intervalli di confidenza più ampi o studi semi-sperimentali (senza randomizzazione).

Livello III: 1. Studi di coorte

2. Studi caso-controllo

3. Studi osservazionali (senza gruppo di controllo).

Livello IV: Opinione di esperti, campo di ricerca fisiologica, o consenso.

Raccomandazioni di buona pratica

- Pur non essendo dimostrata una riduzione delle recidive deve essere consigliata alle donne un abbondante introito di frutta, vegetali, noci e legumi, prodotti caseari senza grassi o con contenuto di grassi molto basso, cereali integrali, EPA e DHA, acidi grassi polinsaturi e la riduzione del consumo di carni rosse e carni lavorate, cibi grassi e fritti al fine di ridurre il rischio totale di mortalità. Non è evidenziato rischio inferiore di recidiva di tumore al seno. (Grado B)
- Evitare il consumo di alcol o moderarne il consumo (Grado B)
- La supplementazione di vitamine e minerali risulta consigliabile per quanto riguarda Calcio e Vit D (Grado B)
- La supplementazione di altri minerali e vitamine non è generalizzabile (Grado C)
- Gli studi sul consumo di soya sono controversi per cui non è possibile consigliarne l'uso. (Grado C)

Forza delle raccomandazioni

Grado A: Forte evidenza che ne consiglia fortemente l'applicazione

Grado B: Moderata evidenza che ne consiglia l'applicazione

Grado C: Mancanza di evidenza

Referenze

1. Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors. 2003 Sep (revised 2012 Jul). NGC:009119 American Cancer Society - Disease Specific Society.
2. Follow-up care for early-stage breast cancer. 2013 May. Cancer Control Alberta - State/Local Government Agency [Non-U.S.].
3. Greenlee H, Kwan ML, Ergas IJ, Strizich G, Roh JM, Wilson AT, Lee M, Sherman KJ, Ambrosone CB, Hershman DL, Neugut AI, Kushi LH. Changes in vitamin and mineral supplement use after breast cancer diagnosis in the Pathways Study: a prospective cohort study. *BMC Cancer*. 2014 May 29;14:382
4. Inoue-Choi M, Greenlee H, Oppeneer SJ, Robien K. The association between postdiagnosis dietary supplement use and total mortality differs by diet quality among older female cancer survivors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014 May;23(5):865-75.
5. Izano MA, Fung TT, Chiuve SS, Hu FB, Holmes MD. Are diet quality scores after breast cancer diagnosis associated with improved breast cancer survival? *NutrCancer*. 2013;65(6):820-6.
6. Nechuta SJ, Caan BJ, Chen WY, Lu W, Chen Z, Kwan ML, Flatt SW, Zheng Y, Zheng W, Pierce JP, Shu XO. Soy food intake after diagnosis of breast cancer and survival: an in-depth analysis of combined evidence from cohort studies of US and Chinese women. *Am J Clin Nutr*. 2012 Jul;96(1):123-32.
7. Zhang YF, Kang HB, Li BL, Zhang RM. Positive effects of soy isoflavone food on survival of breast cancer patients in China. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13(2):479-82.
8. Khan SA, Chatterton RT, Michel N, Bryk M, Lee O, Ivancic D, Heinz R, Zalles CM, Helenowski IB, Jovanovic BD, Franke AA, Bosland MC, Wang J, Hansen NM, Bethke KP, Dew A, Coomes M, Bergan RC. Soy isoflavone supplementation for breast cancer risk reduction: a randomized phase II trial. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2012 Feb;5(2):309-19.
9. Bertone-Johnson ER, McTiernan A, Thomson CA, Wactawski-Wende J, Aragaki AK, Rohan TE, Vitolins MZ, Tamimi RM, Johnson KC, Lane D, Rexrode KM, Peck JD, Chlebowski RT, Sarto G, Manson JE. Vitamin D and calcium supplementation and one-year change in mammographic density in the women's health initiative calcium and vitamin D trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012 Mar;21(3):462-73
10. Parry BM, Milne JM, Yadegarfar G, Rainsbury RM. Dramatic dietary fat reduction is feasible for breast cancer patients: Results of the randomised study, WINS (UK) - stage 1. *Eur J Surg Oncol*. 2011 Oct;37(10):848-55.
11. Pierce JP. Diet and breast cancer prognosis: making sense of the Women's Healthy Eating and Living and Women's Intervention Nutrition Study trials. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2009 Feb;21(1):86-91. Review
12. Hernández-Valero MA, Thomson CA, Hernández M, Tran T, Detry MA, Theriault RL, Hajek RA, Pierce JP, Flatt SW, Caan BJ, Jones LA. Comparison of baseline dietary intake of Hispanic and

matched non-Hispanic white breast cancer survivors enrolled in the Women's Healthy Eating and Living study. *J Am Diet Assoc.* 2008 Aug;108(8):1323-9.

- 14.** Thomson CA, Stendell-Hollis NR, Rock CL, Cussler EC, Flatt SW, Pierce JP. Plasma and dietary carotenoids are associated with reduced oxidative stress in women previously treated for breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007 Oct;16(10):2008-15.
- 15.** Kroenke CH, Fung TT, Hu FB, Holmes MD. Dietary patterns and survival after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol.* 2005 Dec 20;23(36):9295-303.
- 16.** Baglietto L, English DR, Gertig DM, Hopper JL, Giles GG. Does dietary folate intake modify effect of alcohol consumption on breast cancer risk? Prospective cohort study. *BMJ.* 2005 Oct 8;331(7520):807.