



**Πανεπιστήμιο
Ιωαννίνων**



**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ**

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

«ΒΑΣΙΚΕΣ ΒΙΟΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΠΙΣΤΗΜΕΣ» (ΒΒΕ)

ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ: ΓΕΝΕΤΙΚΗ-ΚΥΤΤΑΡΟΓΕΝΕΤΙΚΗ-ΓΕΝΕΤΙΚΗ

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ (ΜΔΕ)

«Συμμόρφωση στις συστάσεις WCRF/AICR

και κίνδυνος καρκίνου παχέος εντέρου και προστάτη:

Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση»

ΝΑΣΤΟΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: ΤΣΙΛΙΔΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ,

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΥΓΙΕΙΝΗΣ ΚΑΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑΣ, ΤΜΗΜΑ

ΙΑΤΡΙΚΗΣ, ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2026

**UNIVERSITY OF IOANNINA
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
DEPARTMENT OF MEDICINE**

**POSTGRADUATE PROGRAM
“BASIC BIOMEDICAL SCIENCES” (BBS)
SPECIALIZATION: GENETICS - CYTOGENETICS - GENETIC
EPIDEMIOLOGY**

POSTGRADUATE DIPLOMA SPECIALIZATION (MSc)

**“Adherence to the WCRF/AICR Recommendations
and Risk of Colorectal and Prostate Cancer:
A Systematic Review and Meta-analysis”**

NASTOS PANAGIOTIS

**SUPERVISOR: KONSTANTINOS TSILIDIS, PROFESSOR
OF HYGIENE AND EPIDEMIOLOGY, DEPARTMENT OF MEDICINE,
UNIVERSITY OF IOANNINA**

IOANNINA 2026

«Η έγκριση της Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)»

Υποψήφιος: Νάστος Παναγιώτης

Τίτλος: Συμμόρφωση στις συστάσεις WCRF/AICR και κίνδυνος καρκίνου παχέος εντέρου και προστάτη: Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση

Ημερομηνία Παρουσίασης:

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

Επιβλέπων: Τσιλίδης Κωνσταντίνος, Καθηγητής Υγιεινής και Επιδημιολογίας, τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλος: Ντζάνη Ευαγγελία, Καθηγήτρια Υγιεινής και Επιδημιολογίας, τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλος: Μαρκοζάννης Γεώργιος, Επίκουρος Καθηγητής Υγιεινής και Επιδημιολογίας, τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα και καθηγητή μου κ. Τσιλίδη Κωνσταντίνο για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε κατά την ανάθεση και εκπόνηση της εργασίας.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω στην κα. Βεζυράκη Πατρώνα, η οποία υπήρξε καθηγήτριά μου και διετέλεσε Διευθύντρια του ΠΜΣ «Βασικές Βιοϊατρικές Επιστήμες», για τη στήριξη και την ενθάρρυνσή της ώστε να ολοκληρώσω τη διπλωματική μου εργασία.

Ευχαριστώ επίσης την κα. Αφροδίτη Κανελλοπούλου, υποψήφια διδάκτορα, για την αμέριστη βοήθειά της και την υπομονή που έδειξε όποτε χρειάστηκε.

Τέλος, ένα ιδιαίτερο ευχαριστώ στην οικογένειά μου και στους φίλους μου, που στάθηκαν δίπλα μου σε προσωπικές δυσκολίες που αντιμετώπισα όλη αυτή την περίοδο, δίνοντάς μου τη δύναμη και το κίνητρο να συνεχίσω και να ολοκληρώσω τη διπλωματική μου εργασία.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή/Σκοπός: Η συμμόρφωση με τις συστάσεις του World Cancer Research Fund (WCRF) και του American Institute for Cancer Research (AICR) αποτελεί βασική στρατηγική πρόληψης καρκίνου. Σκοπός της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης, είναι η αξιολόγηση της συσχέτισης μεταξύ της συμμόρφωσης στις συστάσεις WCRF/AICR και του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου και του προστάτη, εξετάζοντας παράλληλα διαφοροποιήσεις ανά φύλο, μεθοδολογικό σχεδιασμό, ανατομική θέση και ιστολογική διαφοροποίηση του όγκου.

Μεθοδολογία: Πραγματοποιήθηκε συστηματική αναζήτηση στη PubMed/MEDLINE έως τις 20/11/2025. Συμπεριλήφθηκαν 12 επιδημιολογικές μελέτες (7 προοπτικές κοόρτες και 5 μελέτες ασθενών-μαρτύρων) με συνολικό δείγμα >380.000 συμμετεχόντων. Υπολογίστηκαν συγκεντρωτικοί δείκτες επίδρασης με μοντέλα τυχαίων επιδράσεων και αξιολογήθηκε η ετερογένεια (I^2 , p-value).

Αποτελέσματα: Για τον καρκίνο παχέος εντέρου, η υψηλότερη συμμόρφωση συσχετίστηκε με στατιστικά σημαντική μείωση κινδύνου, με ισχυρότερη εκτίμηση στους άνδρες. Η συσχέτιση ήταν σαφέστερη για το κόλον, ενώ για το ορθό τα διαθέσιμα δεδομένα δεν τεκμηριώνουν σταθερά στατιστικά σημαντική συσχέτιση στις προοπτικές κοόρτες. Για τον καρκίνο του προστάτη, δεν προέκυψε σαφής συσχέτιση με τη συνολική επίπτωση, ωστόσο παρατηρήθηκε ένδειξη ευνοϊκής συσχέτισης σε δείκτες ιστολογικής διαφοροποίησης (π.χ. υψηλότερο Gleason score).

Συμπεράσματα: Η υψηλότερη συμμόρφωση στις συστάσεις WCRF/AICR συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο καρκίνου παχέος εντέρου. Για τον καρκίνο του προστάτη, δεν προέκυψε σαφής συσχέτιση με τη συνολική επίπτωση, ωστόσο παρατηρήθηκε ένδειξη ευνοϊκής συσχέτισης ως προς δείκτες ιστολογικής διαφοροποίησης. Τα ευρήματα ερμηνεύονται με επιφύλαξη λόγω ύπαρξης μόνο μελετών παρατήρησης και πιθανής υπολειπόμενης σύγχυσης.

Λέξεις-Κλειδιά: Μετα - ανάλυση, Καρκίνος Παχέος Εντέρου, Καρκίνος Προστάτη, Διατροφή, Πρόληψη.

ABSTRACT

Background/Objective: Adherence to the recommendations of the World Cancer Research Fund (WCRF) and the American Institute for Cancer Research (AICR) constitutes a core cancer prevention strategy. The aim of this systematic review and meta-analysis, is to evaluate the association between adherence to the WCRF/AICR guidelines and the risk of developing colorectal and prostate cancer, while exploring variations by sex, anatomical subsite, histological aggressiveness, and study design.

Methods: A systematic search of international literature was conducted until 2/11/2025, identifying 12 epidemiological studies (7 prospective cohorts and 5 case - control studies) comprising over 380.000 participants. Pooled relative risks were calculated using random-effects models, and between-study heterogeneity was assessed.

Results: For colorectal cancer, higher adherence was associated with a statistically significant risk reduction, with a stronger estimate observed in men. Analyses by anatomical subsite indicate that the association is clearer for the colon, whereas for the rectum, available data do not consistently support a statistically significant association in prospective cohorts. For prostate cancer, no clear association emerged with overall incidence; however, evidence of a favorable association was observed regarding markers of histological aggressiveness (e.g., higher Gleason score).

Conclusions: Higher adherence to WCRF/AICR guidelines was associated with a lower risk of colorectal cancer. For prostate cancer, no clear association emerged with overall incidence, while a favourable association was suggested for markers of histological aggressiveness. Findings should be interpreted cautiously given the observational design and potential residual confounding.

Keywords: Meta-analysis, Colorectal Cancer, Prostate Cancer, Diet, Prevention.

Περιεχόμενα

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1.....	12
Επιδημιολογία και Παθοφυσιολογία των Κακοηθών Νεοπλασιών	12
1.1 Γενική Επιδημιολογική Θεώρηση του Καρκίνου.....	12
1.2 Καρκίνος του Παχέος Εντέρου	12
1.2.1 Ορισμός και Παγκόσμια Επίπτωση	12
1.2.2 Η «Διατροφική Μετάβαση» και Επιδημιολογικές Τάσεις	13
1.2.3 Παθοφυσιολογικοί Μηχανισμοί Καρκινογένεσης.....	13
1.3 Καρκίνος του Προστάτη	14
1.3.1 Επίπτωση και Σύγχρονες Επιδημιολογικές Τάσεις	14
1.3.2 Η Κλινική Ετερογένεια του Καρκίνου του Προστάτη.....	15
1.3.3 Συστήματα Ταξινόμησης και Βαθμονόμησης.....	15
1.3.4 Αιτιολογία και ο Ρόλος των Περιβαλλοντικών Παραγόντων	16
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2.....	18
Οι Συστάσεις του World Cancer Research Fund (WCRF) και του American Institute for Cancer Research (AICR) για την Πρόληψη του Καρκίνου	18
2.1 Ιστορική Αναδρομή και Εξέλιξη των Κατευθυντήριων Οδηγιών	18
2.2 Η Βάση Τεκμηρίωσης: Το Continuous Update Project (CUP)	18
2.3 Ανάλυση των Συστάσεων Πρόληψης (Εκδοση 2018).....	19
2.4 Βιολογικοί Μηχανισμοί Δράσης των Συστάσεων.....	22
2.5 Σύστημα Βαθμολόγησης και Εκδόσεις	23
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3.....	25
Μεθοδολογία, Συγκριτικά Χαρακτηριστικά Πληθυσμών και Στατιστική Επεξεργασία	25
3.1 Ερευνητικός Σχεδιασμός και Πλαίσιο.....	25
3.1.1 Ερευνητικό Ερώτημα (PICO Framework)	25
3.2 Στρατηγική Αναζήτησης Δεδομένων.....	26
3.3 Κριτήρια Αναζήτησης Δεδομένων	27
3.3.1 Κριτήρια Ένταξης (Inclusion Criteria)	27
3.3.2 Λόγοι Αποκλεισμού Μελετών (Exclusion Criteria)	27
3.4 Ορισμός και Ταξινόμηση των Κλινικών Εκβάσεων (Outcome Definitions).....	28
3.4.1 Ταξινόμηση Καρκίνου Προστάτη	28
3.4.2 Ανατομική Διασπρωμάτωση Καρκίνου Παχέος Εντέρου	28
3.5 Μεθοδολογία Υπολογισμού και Βαθμονόμηση του Σκορ WCRF/AICR (Scoring System)	29
3.6 Στατιστική Ανάλυση	31
3.6.1 Μοντέλο Στατιστικής Ανάλυσης	31

3.6.2 Αξιολόγηση και Διερεύνηση Ετερογένειας	31
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4.....	32
Αποτελέσματα Μετα - ανάλυσης	32
4.1 Επιλογή μελετών και Εξαγωγή Δεδομένων	32
4.1.1 Αποκλεισμός Μελετών	33
4.1.2 Εξαγωγή δεδομένων	34
4.1.3 Παράγοντες Προσαρμογής στις Μελέτες (Adjustment Factors)	34
4.1.4 Εναρμόνιση των Αποτελεσμάτων	35
4.2 Προοπτικές μελέτες κοόρτης: Καρκίνος Παχέος Εντέρου (CRC).....	36
4.2.1 Αποτελέσματα στο Μικτό Δείγμα.....	37
4.2.2 Ανάλυση ανά Φύλο και Διερεύνηση Ετερογένειας	38
4.2.3 Ανάλυση ανά Ανατομική Θέση (Subsite Analysis).....	39
4.3 Προοπτικές μελέτες κοόρτης: Καρκίνος Προστάτη.....	40
4.3.1 Συνολικός Κίνδυνος	41
4.3.2 Υπο-ομάδες Καρκίνου του Προστάτη.....	41
4.4 Μελέτες ασθενών-μαρτύρων : Καρκίνος Παχέος Εντέρου (CRC)	42
4.4.1 Συνδυαστική Ανάλυση και Φύλο	43
4.4.2 Ανατομική Θέση εμφάνισης καρκίνου.....	44
4.5 Μελέτες ασθενών-μαρτύρων : Καρκίνος Προστάτη	45
4.5.1 Όγκοι Χαμηλής Ιστολογικής Κακοήθειας (Gleason score < 7 / Non-aggressive) ...	46
4.5.2 Όγκοι Υψηλής Ιστολογικής Κακοήθειας (Gleason score ≥ 7 / Aggressive)	46
4.5.3 Εντοπισμένος (Localized) έναντι Προχωρημένου (Advanced) Καρκίνου	46
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5.....	47
Συζήτηση και Ερμηνεία Αποτελεσμάτων	47
5.1 Σύνοψη των Κυρίων Ευρημάτων	47
5.2 Συνολικά Δημογραφικά Χαρακτηριστικά και Ομαδοποίηση Πληθυσμών	47
5.2.1 Ηλικιακή και Γεωγραφική Κατανομή	47
5.2.2 Δημογραφικές Διαφοροποιήσεις Ανδρών και Γυναικών.....	48
5.3 Ερμηνεία και Σύγκριση Μεθοδολογιών	48
5.3.1 Μεθοδολογικές Αποκλίσεις και Στατιστική Ακρίβεια (Κοόρτες vs Ασθενών-μαρτύρων).....	48
5.3.2 Το Φύλο ως Τροποποιητής Κινδύνου στον Καρκίνο του Παχέος Εντέρου	49
5.3.3 Ανατομική Θέση: Κόλον, Ορθό και το Σφάλμα Ανάκλησης	49
5.3.4 Προστάτης: Υπερδιάγνωση και Ιστολογικό Επίπεδο	50
5.4 Παρουσία Ετερογένειας	51
5.4.1 Υψηλή Ετερογένεια στο Καρκίνο του Παχέος Εντέρου	51

5.4.2 Υψηλή Ετερογένεια στο Καρκίνο του Προστάτη	51
5.4.3 Πιθανές Πηγές Ετερογένειας.....	52
5.5 Πλεονεκτήματα και Περιορισμοί	53
5.5.1 Πλεονεκτήματα	53
5.5.2 Περιορισμοί	53
5.6 Συμπεράσματα και Προτάσεις	55
BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ (REFERENCES)	56

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

Επιδημιολογία και Παθοφυσιολογία των Κακοηθών Νεοπλασιών

1.1 Γενική Επιδημιολογική Θεώρηση του Καρκίνου

Ο καρκίνος αποτελεί ένα από τα κυριότερα και διαρκώς διογκούμενα προβλήματα δημόσιας υγείας παγκοσμίως, με βαθιές κοινωνικές και οικονομικές επιπτώσεις στα συστήματα υγείας. Τα διεθνή επιδημιολογικά δεδομένα καταδεικνύουν τη νόσο ως μία από τις κύριες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας τόσο στις ανεπτυγμένες όσο και στις αναπτυσσόμενες χώρες. Σύμφωνα με τις παγκόσμιες εκτιμήσεις (GLOBOCAN), το φορτίο της νόσου αυξάνεται σταθερά, με εκατομμύρια νέα περιστατικά να καταγράφονται ετησίως, ενώ οι προβλέψεις για το μέλλον παραμένουν αυξητικές λόγω της γήρανσης του πληθυσμού και της μεταβολής του τρόπου ζωής (Bray et al., 2018; Sung et al., 2021).

Η αιτιοπαθογένεια της καρκινογένεσης είναι πολυπαραγοντική και περίπλοκη. Παρόλο που γενετικοί και κληρονομικοί παράγοντες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο (Byrne et al., 2023), η σύγχρονη επιστημονική κοινότητα εστιάζει ολοένα και περισσότερο στους εξωγενείς, περιβαλλοντικούς παράγοντες. Θεωρείται πλέον τεκμηριωμένο ότι ένα σημαντικό ποσοστό των νεοπλασιών —εκτιμώμενο μεταξύ 30% και 50% παγκοσμίως— είναι δυνητικά αποτρέψιμο, καθώς συνδέεται με τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου (Islami et al., 2018).

Μεταξύ αυτών των παραγόντων, ο τρόπος ζωής κατέχει κεντρική θέση. Οργανισμοί όπως το World Cancer Research Fund (WCRF) και το American Institute for Cancer Research (AICR) έχουν αναγνωρίσει ότι μετά το κάπνισμα, οι παράγοντες που σχετίζονται με τη διατροφή, τη φυσική δραστηριότητα και το σωματικό βάρος (παχυσαρκία) αποτελούν τους σημαντικότερους καθοριστικούς παράγοντες για την εμφάνιση των συχνότερων μορφών καρκίνου στις δυτικές κοινωνίες (WCRF/AICR, 2018). Η κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών μέσω των οποίων αυτοί οι παράγοντες επηρεάζουν την κυτταρική βιολογία αποτελεί το θεμέλιο λίθο για τον σχεδιασμό στρατηγικών πρόληψης.

1.2 Καρκίνος του Παχέος Εντέρου

1.2.1 Ορισμός και Παγκόσμια Επίπτωση

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου περιλαμβάνει κακοήθεις νεοπλασίες που αναπτύσσονται στο κόλον και τον ορθό. Αποτελεί μία από τις συχνότερες κακοήθειες παγκοσμίως, καταλαμβάνοντας την τρίτη θέση σε συχνότητα εμφάνισης στους άνδρες και τη δεύτερη στις γυναίκες. Από πλευράς θνησιμότητας, αποτελεί τη δεύτερη (ή

τρίτη, ανάλογα με την πηγή καταγραφής) κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο διεθνώς, ευθυνόμενος για εκατοντάδες χιλιάδες θανάτους ετησίως (Bray et al., 2018; Sung et al., 2021).

Η νόσος παρουσιάζει έντονη γεωγραφική ανισοκατανομή, η οποία αντικατοπτρίζει τις διαφορές στο βιοτικό επίπεδο και τις συνήθειες διαβίωσης. Τα υψηλότερα ποσοστά επίπτωσης καταγράφονται παραδοσιακά στις βιομηχανικά ανεπτυγμένες χώρες (Βόρεια Αμερική, Ευρώπη, Ωκεανία), όπου συγκεντρώνεται περίπου το 55% των παγκόσμιων περιστατικών. Η συχνότητα εμφάνισης παρουσιάζει τεράστια διακύμανση, φτάνοντας έως και το δεκαπλάσιο μεταξύ περιοχών υψηλού και χαμηλού κινδύνου. Αυτή η γεωγραφική απόκλιση αποτελεί ένδειξη ότι οι περιβαλλοντικοί παράγοντες διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην αιτιοπαθογένεια της νόσου (Arnold et al., 2017).

1.2.2 Η «Διατροφική Μετάβαση» και Επιδημιολογικές Τάσεις

Παρόλο που ο καρκίνος του παχέος εντέρου θεωρούνταν ιστορικά νόσος του δυτικού κόσμου, τα τελευταία χρόνια παρατηρείται μια δυναμική μεταβολή στο παγκόσμιο επιδημιολογικό χάρτη. Χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος, οι οποίες βιώνουν ταχεία οικονομική ανάπτυξη, παρουσιάζουν παράλληλη και ραγδαία αύξηση στην επίπτωση και θνησιμότητα της νόσου (Arnold et al., 2017).

Το φαινόμενο αυτό περιγράφεται στη διεθνή βιβλιογραφία ως «διατροφική μετάβαση» Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελούν χώρες της Βόρειας Αφρικής, όπως το Μαρόκο, όπου η επίπτωση της νόσου έχει αυξηθεί δραματικά μέσα σε λίγα χρόνια (El Kinany et al., 2018). Η αύξηση αυτή αποδίδεται στις ριζικές αλλαγές του τρόπου ζωής που συνοδεύουν την αστικοποίηση και την οικονομική ανάπτυξη:

- **Αλλαγή Διατροφικών Προτύπων:** Η παραδοσιακή διατροφή, η οποία συνήθως είναι πλούσια σε φυτικές ίνες, φρούτα και λαχανικά, αντικαθίσταται σταδιακά από δυτικά πρότυπα διατροφής. Αυτά χαρακτηρίζονται από υψηλή ενεργειακή πυκνότητα, αυξημένη κατανάλωση κόκκινου κρέατος, ζωικών λιπαρών, ζάχαρης και επεξεργασμένων τροφίμων (El Kinany et al., 2018; Fiolet et al., 2018).
- **Μείωση Σωματικής Δραστηριότητας:** Η αστικοποίηση οδηγεί σε αλλαγή των εργασιακών προτύπων (μείωση χειρωνακτικής εργασίας) και σε υιοθέτηση καθιστικού τρόπου ζωής και μέσων μεταφοράς, συμβάλλοντας στην αύξηση της παχυσαρκίας (WCRF/AICR, 2018).

1.2.3 Παθοφυσιολογικοί Μηχανισμοί Καρκινογένεσης

Η ανάπτυξη του καρκίνου του παχέος εντέρου είναι μια πολυσταδιακή διαδικασία που προκύπτει από την αλληλεπίδραση γενετικών προδιαθέσεων και περιβαλλοντικών εκθέσεων. Η πλειονότητα των περιπτώσεων είναι σποραδικές και όχι κληρονομικές, γεγονός που υπογραμμίζει τη σημασία των εξωγενών παραγόντων (Byrne et al., 2023; Hanahan και Weinberg, 2011).

Η παχυσαρκία, και ιδιαίτερα η κεντρική (σπλαχνική) παχυσαρκία, έχει αναγνωριστεί ως ένας από τους ισχυρότερους παράγοντες προδιάθεσης (Larsson και Wolk, 2007). Ο λιπώδης ιστός δεν αποτελεί απλώς μια αποθήκη ενέργειας, αλλά λειτουργεί ως ένα μεταβολικά ενεργό ενδοκρινές όργανο. Η υπερσυσσώρευση λίπους οδηγεί σε μια κατάσταση συστηματικής χρόνιας φλεγμονής χαμηλού βαθμού. Τα λιποκύτταρα εκκρίνουν προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες (όπως ο TNF-α και η ιντερλευκίνη-6) και ορμόνες (λιποκίνες) που επηρεάζουν την κυτταρική σηματοδότηση (Gallagher και LeRoith, 2015).

Επιπλέον, η παχυσαρκία συνδέεται με μεταβολικές διαταραχές, όπως η υπερινσουλιναιμία και η αντίσταση στην ινσουλίνη. Η ινσουλίνη και ο ινσουλινόμορφος αυξητικός παράγοντας 1 (IGF-1) δρουν ως μιτογόνοι παράγοντες, προάγοντας τον πολλαπλασιασμό των επιθηλιακών κυττάρων του εντέρου και αναστέλλοντας την απόπτωση (προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος), δημιουργώντας έτσι ευνοϊκές συνθήκες για την δημιουργία όγκων (Gallagher και LeRoith, 2015). Η φυσική δραστηριότητα, αντίστροφα, φαίνεται να μειώνει τον κίνδυνο μέσω της ρύθμισης αυτών των ορμονικών και φλεγμονωδών μονοπατιών (WCRF/AICR, 2018).

Ένα κρίσιμο στοιχείο για την κατανόηση της νόσου είναι ότι ο καρκίνος του παχέος εντέρου δεν αποτελεί μια ενιαία οντότητα. Υπάρχουν σημαντικές βιολογικές και επιδημιολογικές διαφορές ανάλογα με το τμήμα του εντέρου όπου αναπτύσσεται ο όγκος. Η βασική διάκριση γίνεται μεταξύ:

- **Καρκίνου του Κόλου :** Ο οποίος υποδιαιρείται περαιτέρω σε καρκίνο του δεξιού κόλου και καρκίνος του αριστερού κόλου.
- **Καρκίνου του Ορθού :** Τα διάφορα τμήματα του εντέρου έχουν διαφορετική εμβρυολογική προέλευση και εκτίθενται σε διαφορετικές συγκεντρώσεις χολικών οξέων και προϊόντων ζύμωσης κατά τη διαδικασία της πέψης (Kariteijn et al., 2001). Αυτό οδηγεί σε διαφοροποιήσεις στην ευαισθησία τους έναντι των παραγόντων κινδύνου. Για παράδειγμα, έχει παρατηρηθεί ότι οι γυναίκες τείνουν να εμφανίζουν συχνότερα καρκίνο στο δεξί κόλον, ενώ οι άνδρες στο περιφερικό κόλον και το ορθό, γεγονός που πιθανώς σχετίζεται με ορμονικούς παράγοντες (ενδογενή οιστρογόνα) (Kariteijn et al., 2001).

1.3 Καρκίνος του Προστάτη

1.3.1 Επίπτωση και Σύγχρονες Επιδημιολογικές Τάσεις

Ο καρκίνος του προστάτη αποτελεί την πιο συχνά διαγνωσμένη κακοήθεια στους άνδρες στις περισσότερες αναπτυγμένες χώρες και τη δεύτερη συχνότερη παγκοσμίως (Bray et al., 2018; Rawla, 2019). Στην Ευρώπη, κατέχει την πρώτη θέση σε επίπτωση και την τρίτη σε θνησιμότητα, ενώ στις ΗΠΑ αποτελεί τη δεύτερη κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο στον ανδρικό πληθυσμό.

Η επιδημιολογική εικόνα της νόσου έχει υποστεί ριζικές αλλαγές τις τελευταίες δεκαετίες. Παρατηρείται μια δραματική αύξηση της επίπτωσης παγκοσμίως, η οποία αποδίδεται σε ένα συνδυασμό παραγόντων:

- **Γήρανση του Πληθυσμού:** Δεδομένου ότι η ηλικία αποτελεί τον ισχυρότερο παράγοντα κινδύνου, η αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης οδηγεί αναπόφευκτα σε περισσότερα περιστατικά (Rawla, 2019).
- **Διαγνωστικές Πρακτικές:** Η ευρεία υιοθέτηση του προσυμπτωματικού ελέγχου με τη μέτρηση του Ειδικού Προστατικού Αντιγόνου (Prostate-Specific Antigen - PSA) και η βελτίωση των τεχνικών βιοψίας έχουν οδηγήσει σε αυξημένη ανίχνευση της νόσου (Potosky et al., 1995).

1.3.2 Η Κλινική Ετερογένεια του Καρκίνου του Προστάτη

Πολλές από τις περιπτώσεις καρκίνου του προστάτη, που διαγιγνώσκονται, αφορούν μικρούς, περιορισμένους στο όργανο όγκους, οι οποίοι εξελίσσονται εξαιρετικά αργά. Αυτές οι μορφές χαρακτηρίζονται ως "ανώδυνες" και πιθανότατα δεν θα προκαλούσαν ποτέ κλινικά συμπτώματα ή θάνατο κατά τη διάρκεια της ζωής του ασθενούς (Hugosson et al., 2019).

Αντίθετα, υπάρχουν μορφές της νόσου που είναι εξαιρετικά επιθετικές, με τάση για ταχεία μετάσταση και υψηλή θνησιμότητα. Λόγω αυτής της έντονης κλινικής ετερογένειας, ο καρκίνος του προστάτη δεν μπορεί να αντιμετωπίζεται ως ενιαία νοσολογική οντότητα στις επιδημιολογικές μελέτες. Η διάκριση μεταξύ "ανώδυνης" και "επιθετικής" νόσου είναι θεμελιώδης, καθώς οι αιτιολογικοί παράγοντες κινδύνου ενδέχεται να διαφέρουν ριζικά μεταξύ των δύο μορφών (Er et al., 2014; Olmedo-Requena et al., 2020).

1.3.3 Συστήματα Ταξινόμησης και Βαθμονόμησης

Για την κατανόηση της βαρύτητας της νόσου, χρησιμοποιούνται διεθνώς αναγνωρισμένα συστήματα ταξινόμησης, τα οποία βασίζονται στα ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά του όγκου:

- **Gleason score:** Είναι το πιο διαδεδομένο σύστημα βαθμολόγησης. Βασίζεται στη μικροσκοπική εικόνα των καρκινικών κυττάρων και στο βαθμό διαφοροποίησής τους (Epstein et al., 2016).
- **ISUP Grade Groups:** Μια πιο σύγχρονη κατηγοριοποίηση από την International Society of Urological Pathology, η οποία ομαδοποιεί τα σκορ Gleason σε 5 κατηγορίες κινδύνου (Epstein et al., 2016).
 - **Χαμηλής Επιθετικότητας:** Όγκοι με Gleason score ≤ 6 (ISUP 1).
 - **Ενδιάμεσης/Υψηλής Επιθετικότητας:** Όγκοι με Gleason score ≥ 7 (ISUP 2-5). Αυτοί οι όγκοι σχετίζονται με χαμηλή κυτταρική διαφοροποίηση και δυσμενέστερη πρόγνωση (Epstein et al., 2016).

Επιπλέον, σε κλινικό και ερευνητικό επίπεδο, γίνεται διάκριση βάσει του σταδίου της νόσου σε:

- **Εντοπισμένο (Localized):** Όγκος που περιορίζεται αυστηρά εντός του αδένου του προστάτη (κλινικό στάδιο T1 ή T2), χωρίς καμία ένδειξη επέκτασης σε γειτονικούς ιστούς, λεμφαδένες ή απομακρυσμένα όργανα.
- **Προχωρημένο (Advanced):** Όγκος που έχει επεκταθεί εκτός της κάψας ή έχει διηθήσει παρακείμενα όργανα. Τοπικά προχωρημένη νόσος (κλινικό στάδιο T3/T4, διήθηση κάψας) ή παρουσία μεταστάσεων κατά τη στιγμή της αρχικής διάγνωσης.
- **Ολέθρια Νόσο / Εξαιρετικά Επιθετική (Lethal):** Όγκος που οδήγησε σε θάνατο ή οδήγησε σε ανάπτυξη απομακρυσμένων μεταστάσεων (π.χ. στα οστά), ανεξαρτήτως της επιβίωσης στο τέλος της παρακολούθησης. (Downer et al., 2019; Er et al., 2014).
- **Θανατηφόρο Καρκίνος (Fatal):** Όγκος που οδήγησε αυστηρά σε θάνατο, περιλαμβάνοντας αποκλειστικά τους ασθενείς που κατέληξαν (θάνατος) και όπου ως άμεση αιτία θανάτου καταγράφηκε ο καρκίνος του προστάτη.

1.3.4 Αιτιολογία και ο Ρόλος των Περιβαλλοντικών Παραγόντων

Η αιτιολογία του καρκίνου του προστάτη παραμένει σε μεγάλο βαθμό αδιευκρίνιστη, αποτελώντας πεδίο έντονης ερευνητικής δραστηριότητας. Οι μόνοι καλά τεκμηριωμένοι παράγοντες κινδύνου είναι μη τροποποιήσιμοι: η ηλικία, η εθνικότητα (με σημαντικά υψηλότερα ποσοστά σε άνδρες αφρικανικής καταγωγής) και το οικογενειακό ιστορικό/γενετικό υπόβαθρο (Byrne et al., 2023; Rawla, 2019).

Ωστόσο, η παρατήρηση των τεράστιων γεωγραφικών διαφορών στην επίπτωση (υψηλή στη Δύση, χαμηλή στην Ασία) και τα δεδομένα από μελέτες μεταναστών (όπου άτομα που μετακινούνται από χώρες χαμηλού κινδύνου σε χώρες υψηλού κινδύνου αποκτούν τον κίνδυνο της χώρας υποδοχής) υποδηλώνουν ισχυρά ότι περιβαλλοντικοί παράγοντες συμβάλλουν στην παθογένεια (WCRF/AICR, 2018).

Σε αντίθεση με τον καρκίνο του παχέος εντέρου, ο ρόλος της διατροφής στον καρκίνο του προστάτη είναι λιγότερο σαφής και πιο σύνθετος. Ορισμένα συστατικά έχουν μελετηθεί εκτενώς βάσει βιολογικών μηχανισμών (WCRF/AICR, 2018):

- **Λυκοπένιο:** Καροτενοειδές με ισχυρή αντιοξειδωτική δράση που βρίσκεται κυρίως στην ντομάτα. Θεωρείται ότι μπορεί να ασκεί προστατευτική δράση έναντι της βλάβης του DNA.
- **Ασβέστιο:** Υπάρχει η υπόθεση ότι η υψηλή πρόσληψη ασβεστίου μπορεί να αυξάνει τον κίνδυνο, πιθανώς μέσω της καταστολής της σύνθεσης της ενεργού μορφής της βιταμίνης D, η οποία έχει αντι-καρκινικές ιδιότητες στον προστάτη.
- **Σελήνιο:** Ιχνοστοιχείο που έχει διερευνηθεί για την πιθανή προστατευτική του δράση, ειδικά σε πληθυσμούς με χαμηλά επίπεδα σεληνίου στο έδαφος και τη διατροφή.

Η αβεβαιότητα γύρω από τους τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου καθιστά την έρευνα για τη σχέση μεταξύ τρόπου ζωής και καρκίνου του προστάτη ιδιαίτερα σημαντική, ειδικά για τις επιθετικές μορφές της νόσου που απειλούν τη ζωή των ασθενών (Er et al., 2014; WCRF/AICR, 2018).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

Οι Συστάσεις του World Cancer Research Fund (WCRF) και του American Institute for Cancer Research (AICR) για την Πρόληψη του Καρκίνου

2.1 Ιστορική Αναδρομή και Εξέλιξη των Κατευθυντήριων Οδηγιών

Η επιστημονική προσέγγιση της πρόληψης του καρκίνου μέσω του τρόπου ζωής έχει υποστεί σημαντικές εξελίξεις τις τελευταίες δεκαετίες. Κεντρικό ρόλο σε αυτή την προσπάθεια διαδραματίζουν δύο κορυφαίοι διεθνείς οργανισμοί: το World Cancer Research Fund (WCRF) και το American Institute for Cancer Research (AICR). Οι οργανισμοί αυτοί έχουν αναλάβει το τιτάνιο έργο της συλλογής, αξιολόγησης και σύνθεσης των παγκόσμιων ερευνητικών δεδομένων σχετικά με τη σχέση διατροφής, φυσικής δραστηριότητας, σωματικού βάρους και κινδύνου εμφάνισης καρκίνου.

Η προσπάθεια αυτή κορυφώνεται με την έκδοση των "Εκθέσεων Εμπειρογνομόνων" (Expert Reports), οι οποίες αποτελούν σημείο αναφοράς για την παγκόσμια επιστημονική κοινότητα:

- 1997 - Πρώτη Έκθεση: Έθεσε τις βάσεις για τη σύνδεση της διατροφής με τον καρκίνο.
- 2007 - Δεύτερη Έκθεση: Παρουσίασε 10 επικαιροποιημένες συστάσεις, βασισμένες σε μια πιο συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας (WCRF/AICR, 2007).
- 2018 - Τρίτη Έκθεση (Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: A Global Perspective): Αποτελεί την πλέον σύγχρονη και ολοκληρωμένη ανάλυση, ενσωματώνοντας δεδομένα από το Continuous Update Project (CUP) (WCRF/AICR, 2018).

Η μετάβαση από το 2007 στο 2018 σηματοδότησε μια αλλαγή παραδείγματος: από την εστίαση σε μεμονωμένα θρεπτικά συστατικά, δόθηκε έμφαση στα συνολικά διατροφικά πρότυπα και στον τρόπο ζωής ως ενιαίο σύνολο. Αναγνωρίστηκε ότι οι παράγοντες κινδύνου δεν λειτουργούν μεμονωμένα, αλλά συνεργατικά.

2.2 Η Βάση Τεκμηρίωσης: Το Continuous Update Project (CUP)

Οι συστάσεις του WCRF/AICR δεν είναι αυθαίρετες, αλλά προκύπτουν από το Continuous Update Project (CUP). Πρόκειται για μια συνεχιζόμενη διαδικασία αυστηρής αξιολόγησης χιλιάδων μελετών από όλο τον κόσμο. Μια ανεξάρτητη

επιτροπή επιστημόνων αξιολογεί την ισχύ των αποδεικτικών στοιχείων και τα κατηγοριοποιεί ως:

1. Πειστικά: Η αιτιώδης σχέση είναι σαφής, ισχυρή και τεκμηριώνεται βιολογικά. Δικαιολογεί την έκδοση αυστηρής διατροφικής σύστασης. *(Παράδειγμα: Η παχυσαρκία αυξάνει πειστικά τον κίνδυνο για καρκίνο του παχέος εντέρου).*

2. Πιθανά: Υπάρχει ισχυρή συσχέτιση, αλλά απαιτούνται περισσότερα δεδομένα για τον πλήρη αποκλεισμό μεθοδολογικών σφαλμάτων. Επαρκεί για τη διατύπωση οδηγίας δημόσιας υγείας. *(Παράδειγμα: Το κόκκινο κρέας είναι πιθανή αιτία για τον καρκίνο του παχέος εντέρου).*

3. Περιορισμένα - Ενδεικτικά: Υπάρχουν ενδείξεις, αλλά τα δεδομένα είναι ανεπαρκή ή αντικρουόμενα. Δεν επαρκούν για τη διατύπωση επίσημης σύστασης και απαιτούν περαιτέρω έρευνα. *(Παράδειγμα: Ενδεικτικά δεδομένα συνδέουν τα γαλακτοκομικά με τον καρκίνο του προστάτη).*

4. Περιορισμένα - Κανένα συμπέρασμα: Τα δεδομένα είναι τόσο ελλιπή ή χαοτικά, που είναι αδύνατη η εξαγωγή οποιουδήποτε συμπεράσματος.

5. Πειστικά τεκμήρια για απουσία επίδρασης: Υπάρχουν ισχυρά δεδομένα που αποδεικνύουν ότι ο παράγοντας τελικά δεν επηρεάζει καθόλου τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου.

Οι Τελικές Συστάσεις Πρόληψης Καρκίνου βασίζονται αποκλειστικά σε στοιχεία που έχουν χαρακτηριστεί ως "Πειστικά" ή "Πιθανά" (WCRF/AICR, 2018).

2.3 Ανάλυση των Συστάσεων Πρόληψης (Έκδοση 2018)

Οι συστάσεις του 2018 αποτελούν ένα ολοκληρωμένο "πακέτο" οδηγιών που στοχεύει στη μείωση του κινδύνου για όλες τις μορφές καρκίνου, συμπεριλαμβανομένων του παχέος εντέρου και του προστάτη. Ακολουθεί αναλυτική περιγραφή των συστάσεων, όπως αυτές περιγράφονται στο θεωρητικό υπόβαθρο των μελετών (WCRF/AICR, 2018). Στις μελέτες που λήφθηκαν υπόψιν, καθώς και στα αποτελέσματα που παρουσιάζονται, χρησιμοποιήθηκαν οι 9 συστάσεις, που αναλύονται παρακάτω. Οι συστάσεις για Επιζώντες Καρκίνου δεν λήφθηκαν υπόψιν και δεν αναλύονται περαιτέρω.



Εικόνα 1. Οι 10 συστάσεις για την πρόληψη του καρκίνου (Πηγή: WCRF/AICR, 2018).

1. Διατήρηση Υγιούς Σωματικού Βάρους

Αυτή θεωρείται η σημαντικότερη σύσταση μετά την αποφυγή του καπνίσματος.

- Στόχος: Η διατήρηση του σωματικού βάρους εντός των φυσιολογικών ορίων καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής.
- Κριτήρια: Ο Δείκτης Μάζας Σώματος (BMI) πρέπει να κυμαίνεται μεταξύ 18.5 και 24.9 kg/m². Επιπλέον, δίνεται έμφαση στην αποφυγή της κεντρικής παχυσαρκίας, με όρια περιφέρειας μέσης (π.χ. < 94 cm για άνδρες και < 80 cm για γυναίκες) και στην αποφυγή αύξησης βάρους στην ενήλικη ζωή.

2. Σωματική Δραστηριότητα

Η κίνηση πρέπει να αποτελεί μέρος της καθημερινότητας.

- Στόχος: Τουλάχιστον 150 λεπτά μέτριας έντασης άσκησης ή 75 λεπτά έντονης άσκησης, την εβδομάδα.
- Καθιστική Ζωή: Προτείνεται ο περιορισμός των καθιστικών συνηθειών, όπως η παρατεταμένη τηλεθέαση ή χρήση υπολογιστή.

3. Διατροφή πλούσια σε δημητριακά ολικής άλεσης, όσπρια, φρούτα και λαχανικά

- Στόχος: Κατανάλωση τουλάχιστον 30g φυτικών ινών ημερησίως και τουλάχιστον 400g (5 μερίδες) μη - αμυλούχων λαχανικών και φρούτων.

- Ποικιλία: Προτείνεται η κατανάλωση δημητριακών ολικής άλεσης, οσπρίων, φρούτων και λαχανικών σε κάθε γεύμα.

4. Περιορισμός "Fast Foods" και Επεξεργασμένων Τροφίμων

- Στόχος: Περιορισμός της κατανάλωσης επεξεργασμένων τροφίμων πλούσιων σε λιπαρά, άμυλα ή σάκχαρα (π.χ. σνακ, γλυκά, έτοιμα γεύματα).
- Επεξήγηση: Αυτά τα τρόφιμα έχουν υψηλή ενεργειακή πυκνότητα ($> 225 - 275$ kcal/100g), οδηγώντας σε υπερκατανάλωση θερμίδων και αύξηση βάρους. Στις πιο πρόσφατες μελέτες, η κατηγορία αυτή συνδέεται και με τα "υπερ-επεξεργασμένα" τρόφιμα (Ultra-processed foods - NOVA classification) (Fiolet et al., 2018).

5. Περιορισμός Κόκκινου και Επεξεργασμένου Κρέατος

- Κόκκινο Κρέας: Η κατανάλωση μοσχαριού, χοιρινού και αρνιού δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 350 - 500g (μαγειρεμένο βάρος) την εβδομάδα.
- Επεξεργασμένο Κρέας: Πλήρης αποφυγή αλλαντικών (ζαμπόν, μπέικον, σαλάμι) και κρεάτων που έχουν υποστεί κάπνισμα, αλάτισμα ή προσθήκη συντηρητικών. Δεν υπάρχει ασφαλές όριο κατανάλωσης για την πρόληψη του καρκίνου (WCRF/AICR, 2018; Wu et al., 2016).

6. Περιορισμός Σακχαρούχων Ροφημάτων

- Στόχος: Αποφυγή κατανάλωσης αναψυκτικών με ζάχαρη, ενεργειακών ποτών και χυμών με προσθήκη ζάχαρης.

7. Περιορισμός Κατανάλωσης Αλκοόλ

- Σύσταση 2018: Για την πρόληψη του καρκίνου, είναι προτιμότερο να μην καταναλώνεται καθόλου αλκοόλ.
- Όρια: Εάν καταναλώνεται, πρέπει να τηρούνται αυστηρά όρια (συνήθως < 2 ποτά/ημέρα για άνδρες και < 1 για γυναίκες). Η σύσταση του 2018 είναι αυστηρότερη από αυτή του 2007, τονίζοντας ότι ακόμη και μικρές ποσότητες αυξάνουν τον κίνδυνο για ορισμένους καρκίνους (WCRF/AICR, 2007; WCRF/AICR, 2018; Downer et al., 2019).

8. Μη Χρήση Συμπληρωμάτων Διατροφής για Πρόληψη

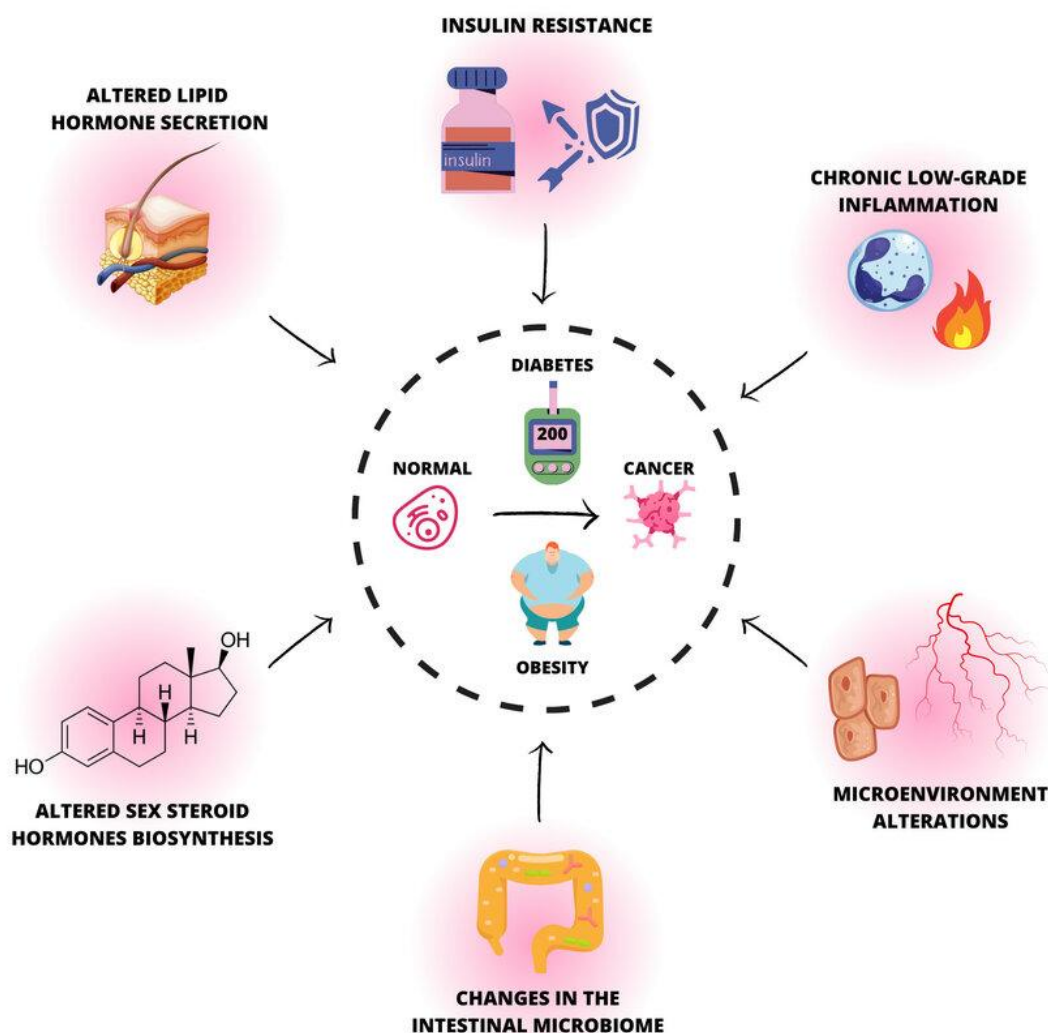
- Σύσταση: Οι διατροφικές ανάγκες πρέπει να καλύπτονται αποκλειστικά μέσω της διατροφής. Η λήψη συμπληρωμάτων υψηλής δόσης για την πρόληψη του καρκίνου δεν συνιστάται, καθώς μπορεί να έχει απρόβλεπτες δυσμενείς επιδράσεις.

9. Θηλασμός (για μητέρες)

- Στόχος: Αποκλειστικός μητρικός θηλασμός για τους πρώτους 6 μήνες.
- Όφελος: Προστατεύει τη μητέρα από καρκίνο του μαστού και το παιδί από την παχυσαρκία στην ενήλικη ζωή.

2.4 Βιολογικοί Μηχανισμοί Δράσης των Συστάσεων

Οι συστάσεις του WCRF/AICR δεν είναι μεμονωμένες οδηγίες, αλλά στοχεύουν στη ρύθμιση κεντρικών βιολογικών μονοπατιών που εμπλέκονται στην καρκινογένεση. Η βιβλιογραφία αναδεικνύει τους εξής μηχανισμούς:



Εικόνα 2. Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί (υπερινσουλιναιμία, χρόνια φλεγμονή, διαταραχές στεροειδών ορμονών) που συνδέουν την παχυσαρκία και τον διαβήτη με την καρκινογένεση (Πηγή: Mesquita et al., 2023).

- **Ο Άξονας Ινσουλίνης-IGF:** Η κατανάλωση ζάχαρης, επεξεργασμένων τροφίμων και η παχυσαρκία οδηγούν σε υπερινσουλιναιμία και αύξηση του IGF-1 (Insulin - like Growth Factor 1). Αυτοί οι παράγοντες προάγουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και αναστέλλουν την απόπτωση των καρκινικών κυττάρων. Η φυσική δραστηριότητα και η διατροφή πλούσια σε φυτικές ίνες βελτιώνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη (Gallagher και LeRoith, 2015).

- **Χρόνια Φλεγμονή:** Ο λιπώδης ιστός παράγει προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες (TNF-α, IL-6). Η διατήρηση υγιούς βάρους και η κατανάλωση αντιφλεγμονωδών τροφίμων (φρούτα, λαχανικά) μειώνουν το συστηματικό φλεγμονώδες φορτίο που ευνοεί τον καρκίνο (Gallagher και LeRoith, 2015).
- **Οξειδωτικό Στρες και DNA:** Το κόκκινο κρέας (μέσω του αιμικού σιδήρου) και το αλκοόλ (μέσω της ακεταλδεϋδης) προκαλούν οξειδωτικές βλάβες στο DNA. Αντίθετα, τα αντιοξειδωτικά των φυτικών τροφών προστατεύουν το γενετικό υλικό (WCRF/AICR, 2018).
- **Ορμονική Ρύθμιση:** Η παχυσαρκία αυξάνει τα επίπεδα οιστρογόνων και ανδρογόνων, τα οποία συνδέονται με ορμονοεξαρτώμενους καρκίνους (μαστού, προστάτη). Ο θηλασμός και η άσκηση ρυθμίζουν αυτά τα ορμονικά επίπεδα (WCRF/AICR, 2018).

2.5 Σύστημα Βαθμολόγησης και Εκδόσεις

Για να μελετηθεί η αποτελεσματικότητα αυτών των συστάσεων σε ερευνητικό επίπεδο, οι επιστήμονες χρησιμοποιούν ένα τυποποιημένο σύστημα βαθμολόγησης, όπως προτάθηκε από τους Shams - White et al. (2019).

Η μεθοδολογία αυτή μετατρέπει τις ποιοτικές οδηγίες σε ποσοτικούς δείκτες:

- **1 βαθμός:** Πλήρης συμμόρφωση με τη σύσταση
- **0.5 βαθμοί:** Μερική συμμόρφωση
- **0 βαθμοί:** Μη συμμόρφωση

Βάσει της χρονολογίας διεξαγωγής και της μεθοδολογίας των ερευνητών, αναλύθηκαν δύο κύριες εκδοχές του συστήματος βαθμονόμησης:

Έκδοση 2007 (2nd Expert Report)

Η πλειοψηφία των παλαιότερων μελετών της ανάλυσης (όπως των Hastert et al., Romaguera et al., Jones et al., Turati et al., El Kinany et al., Er et al.) βασίστηκε στις κατευθυντήριες οδηγίες του 2007. Τα κοινά μεθοδολογικά χαρακτηριστικά στη βαθμολόγηση περιλάμβαναν:

- Συμπερίληψη του αλατιού στο γενικό σκορ καρκίνου.
- Μη διαχωρισμός των σακχαρούχων ποτών ως ξεχωριστή κατηγορία (ενσωμάτωση στα τρόφιμα υψηλής ενέργειας).
- Βαθμολόγηση 0-1 ανά κατηγορία.

Έκδοση 2018 (3rd Expert Report)

Οι νεότερες μελέτες (Petimar et al., Lavalette et al., Lee et al.) υιοθέτησαν τις νεότερες οδηγίες του 2018. Οι βασικές διαφορές περιλαμβάνουν την αφαίρεση του αλατιού (που εστιάζει πλέον μόνο στο στομάχι), την ειδική έμφαση στα σακχαρώδη ποτά και τα αυστηρότερα όρια για το επεξεργασμένο κρέας. Αυτές οι αλλαγές καθιστούν το σκορ του 2018 πιο ευαίσθητο στην ανίχνευση κινδύνου σχετιζόμενου με την παχυσαρκία και τον μεταβολικό σύνδρομο.

Παρότι οι συστάσεις του WCRF/AICR στηρίζονται σε εκτενή τεκμηρίωση, οι επιδημιολογικές μελέτες που αξιολογούν τη συμμόρφωση μέσω συνολικών σκορ διαφέρουν μεταξύ τους στον σχεδιασμό, στον τρόπο υπολογισμού του σκορ και στις εκβάσεις που εξετάζουν. Για τον καρκίνο παχέος εντέρου, υπάρχουν μελέτες που έχουν αναφέρει προστατευτική συσχέτιση της υψηλότερης συμμόρφωσης με χαμηλότερο κίνδυνο (Petimar et al. , El Kinany et al.). Παράλληλα, σε άλλες αναλύσεις τα αποτελέσματα είναι πιο ήπια ή δεν είναι στατιστικά σημαντικά, ιδιαίτερα όταν εξετάζονται υποομάδες ή διαφορετικές εκβάσεις (Jones et al.). Για τον καρκίνο του προστάτη, η εικόνα είναι επίσης λιγότερο ξεκάθαρη: στη μελέτη ProtecT, για παράδειγμα, δεν φάνηκε σαφής συσχέτιση του συνολικού σκορ με τη συνολική επίπτωση.

Σε τέτοιες περιπτώσεις, η μετα - ανάλυση βοηθά γιατί συνδυάζει ποσοτικά τα αποτελέσματα από περισσότερες μελέτες, κάτι που συνήθως βελτιώνει την ακρίβεια των εκτιμήσεων και αυξάνει τη στατιστική ισχύ, ενώ επιτρέπει και τη διερεύνηση των διαφορών μεταξύ μελετών όταν τα αποτελέσματα δεν είναι ίδια. Για τον λόγο αυτό πραγματοποιήθηκε η παρούσα συστηματική ανασκόπηση και μετα - ανάλυση, με στόχο τη συνολική εκτίμηση της συσχέτισης της συμμόρφωσης με τον κίνδυνο καρκίνου παχέος εντέρου και προστάτη, καθώς και την αξιολόγηση πιθανών διαφορών σε υποομάδες όπου υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

Μεθοδολογία, Συγκριτικά Χαρακτηριστικά Πληθυσμών και Στατιστική Επεξεργασία

3.1 Ερευνητικός Σχεδιασμός και Πλαίσιο

Η παρούσα ερευνητική εργασία εκπονήθηκε ως μια συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση και ποσοτική μετα - ανάλυση μελετών. Ο σχεδιασμός της μελέτης εναρμονίζεται πλήρως με τις διεθνείς κατευθυντήριες γραμμές για τη διασφάλιση της ποιότητας και της διαφάνειας στην έρευνα:

- **PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses):** Ακολουθήθηκε η λίστα ελέγχου PRISMA για τη δομή της αναφοράς, διασφαλίζοντας ότι όλα τα κρίσιμα στάδια (αναζήτηση, διαλογή, επιλεξιμότητα, σύνθεση) περιγράφονται με σαφήνεια και επαναληψιμότητα.

3.1.1 Ερευνητικό Ερώτημα (PICO Framework)

Το ερευνητικό ερώτημα δομήθηκε βάσει του πλαισίου PICO (Population, Intervention, Comparison, Outcome) ως εξής, καθορίζοντας το εύρος της αναζήτησης:

- **Πληθυσμός:** Ενήλικες άνδρες και γυναίκες (ηλικίας > 18 ετών), χωρίς ιστορικό καρκίνου κατά την έναρξη της παρακολούθησης.
- **Έκθεση:** Ο βαθμός συμμόρφωσης στις συστάσεις πρόληψης του καρκίνου των WCRF/AICR.
- **Σύγκριση:** Σύγκριση μεταξύ των συμμετεχόντων με την υψηλότερη βαθμολογία συμμόρφωσης και των συμμετεχόντων με τη χαμηλότερη βαθμολογία, καθώς και εκτίμηση της συνεχούς επίδρασης ανά μονάδα αύξησης του σκορ.
- **Έκβαση:** Η έκβαση της μελέτης ήταν η επίπτωση πρωτοπαθούς καρκίνου και ορίστηκε με βάση την ταξινόμηση ICD-10 (WHO). Αρχικά εξετάστηκε η γενική κατηγορία των κακοήθων νεοπλασμάτων (C00–C97). Από αυτήν, εστιάσαμε στα κακοήγη νεοπλάσματα των πεπτικών οργάνων (C15–C26) και, ειδικότερα, στον καρκίνο παχέος εντέρου/ορθού, καθώς και στον καρκίνο του προστάτη.

Για τον καρκίνο παχέος εντέρου/ορθού, χρησιμοποιήθηκαν οι ακόλουθοι κωδικοί:

- C18: Κακοήθες νεόπλασμα του κόλου
- C20: Κακοήθες νεόπλασμα του ορθού

Όπου ήταν διαθέσιμα στοιχεία για ανατομική εντόπιση εντός του κόλου, ο καρκίνος του κόλου διαχωρίστηκε σε:

- Δεξί κόλον: C18.0 (τυφλό), C18.2 (ανιόν κόλον), C18.4 (εγκάρσιο κόλον)
- Αριστερό κόλον: C18.6 (κατιόν κόλον), C18.7 (σιγμοειδές κόλον)

Για τον καρκίνο του προστάτη (PCa), χρησιμοποιήθηκε ο κωδικός C61: Κακοήθες νεόπλασμα του προστάτη

Σε περιπτώσεις όπου οι μελέτες παρείχαν επιπλέον ανάλυση κατά υποομάδες (π.χ. κατά επιθετικότητα), οι ορισμοί ακολουθήθηκαν όπως δίνονται στη κάθε μελέτη.

3.2 Στρατηγική Αναζήτησης Δεδομένων

Πραγματοποιήθηκε συστηματική αναζήτηση στην ηλεκτρονική βάση δεδομένων PubMed/MEDLINE. Η βιβλιογραφική αναζήτηση ολοκληρώθηκε στις 20/11/2025. Συμπεριλήφθηκαν άρθρα από την έναρξη της βάσης έως την ημερομηνία αυτή. Ο αλγόριθμος αναζήτησης περιλάμβανε συνδυασμούς όρων MeSH και ελεύθερου κειμένου:

- (WCRF OR AICR OR "WCRF/AICR" OR "World Cancer Research Fund" OR "American Institute for Cancer Research") AND (score OR index OR guideline* OR recommendation*)

Στο στάδιο της αρχικής διαλογής εξετάστηκαν τίτλος και περίληψη, με κριτήριο ένταξης να πρόκειται για πρωτότυπο ερευνητικό άρθρο που μελετά το συγκεκριμένο σκορ σε σχέση με οποιαδήποτε έκβαση. Αποκλείστηκαν δημοσιεύσεις που δεν ήταν πρωτογενείς (π.χ. προηγούμενες συστηματικές ανασκοπήσεις, μετα-ανάλυσεις, αφηγηματικές ανασκοπήσεις και σχόλια/επιστολές). Στη συνέχεια ακολούθησε ανάγνωση πλήρους κειμένου για τα άρθρα που πληρούσαν τα αρχικά κριτήρια, και έγινε η τελική επιλογή των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση και στη μετα - ανάλυση. Επιπλέον, ελέγχθηκαν οι βιβλιογραφικές αναφορές των επιλεγμένων άρθρων για τον εντοπισμό μελετών που δεν ανιχνεύθηκαν ηλεκτρονικά.

3.3 Κριτήρια Αναζήτησης Δεδομένων

3.3.1 Κριτήρια Ένταξης (Inclusion Criteria)

Αναζητήθηκαν μελέτες που πληρούσαν όλα τα παρακάτω:

- **Πληθυσμός:** ενήλικος γενικός πληθυσμός (άνδρες και/ή γυναίκες), χωρίς περιορισμό χώρας/εθνικότητας.
- **Έκθεση:** αξιολόγηση της συμμόρφωσης στις συστάσεις WCRF/AICR μέσω συνολικού σκορ (WCRF/AICR adherence score).
- **Έκβαση:** επίπτωση πρωτοπαθούς καρκίνου παχέος εντέρου/ορθού και/ή καρκίνου προστάτη, συμπεριλαμβανομένων υπο-ομάδων όπου υπήρχαν διαθέσιμα δεδομένα (π.χ. εντόπιση στο κόλον/ορθό, δεξί/αριστερό, ή δείκτες επιθετικότητας).
- **Σχεδιασμός μελέτης:** επιδημιολογικές μελέτες (προοπτικές κοόρτες, ασθενών-μαρτύρων, εμφωλεασμένες μελέτες ασθενών-μαρτύρων).
- **Αποτελέσματα:** παροχή εκτιμήσεων συσχέτισης (π.χ. HR, RR ή OR) με 95% διάστημα εμπιστοσύνης ή επαρκή δεδομένα ώστε να εξαχθούν.
- **Τύπος δημοσίευσης:** πρωτότυπα, πλήρη άρθρα.

3.3.2 Λόγοι Αποκλεισμού Μελετών (Exclusion Criteria)

Αποκλείστηκαν μελέτες όταν ίσχυε ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω:

- **Πληθυσμός:** μελέτες σε ειδικούς πληθυσμούς που δεν αντιστοιχούν σε γενικό πληθυσμό (π.χ. αποκλειστικά επιζώντες καρκίνου, ασθενείς με ήδη διαγνωσμένο καρκίνο, ή πληθυσμοί σε θεραπεία/παρακολούθηση).
- **Έκθεση:** μελέτες που δεν χρησιμοποίησαν συνολικό σκορ συμμόρφωσης WCRF/AICR (π.χ. εξέταζαν μόνο μία σύσταση/έναν παράγοντα ή διαφορετικό διατροφικό δείκτη που δεν αντιστοιχεί στις οδηγίες WCRF/AICR).
- **Έκβαση:** μελέτες που αφορούσαν πρόγνωση/θνησιμότητα/υποτροπή χωρίς να εξετάζουν επίπτωση πρωτοπαθούς καρκίνου παχέος εντέρου ή/και προστάτη
- **Σχεδιασμός/τύπος δημοσίευσης:** συστηματικές ανασκοπήσεις, μετα-ανάλυσεις, αφηγηματικές ανασκοπήσεις, σχόλια καθώς και περιλήψεις συνεδρίων χωρίς πλήρες άρθρο.
- **Δεδομένα:** μελέτες που δεν παρείχαν εκτιμήσεις συσχέτισης ή επαρκή στοιχεία για εξαγωγή τους.

3.4 Ορισμός και Ταξινόμηση των Κλινικών Εκβάσεων (Outcome Definitions)

Μια κρίσιμη πτυχή της μεθοδολογίας ήταν ο ακριβής ορισμός των υποκατηγοριών της νόσου, ώστε να καταστεί δυνατή η ανάλυση της ετερογένειας και της κλινικής σημασίας.

3.4.1 Ταξινόμηση Καρκίνου Προστάτη

Δεδομένης της κλινικής ετερογένειας του καρκίνου του προστάτη, εξήχθησαν δεδομένα βάσει των εξής ορισμών (όπως χρησιμοποιήθηκαν στις μελέτες Er et al., Romaguera et al., Guo et al.):

1. Βαθμός Κακοήθειας (Gleason score):

- Low Grade / Non - Aggressive: Ορίστηκε ως Gleason score < 7 (ή Grade Group 1).
- High Grade/Aggressive: Ορίστηκε ως Gleason score ≥ 7 (συμπεριλαμβανομένων των 3+4, 4+3, 8-10).

2. Στάδιο και Θνησιμότητα:

- **Localized (Εντοπισμένος Καρκίνος):** κλινικό στάδιο T1 ή T2
- **Advanced (Προχωρημένο Στάδιο):** κλινικό στάδιο T3/T4, διήθηση κάψας
- **Lethal (Ολέθρια Νόσος / Εξαιρετικά Επιθετική):** όπως αναφέρθηκε στην υποενότητα 1.3.3, αφορά όγκους που οδήγησαν σε θάνατο ή οδήγησαν σε ανάπτυξη απομακρυσμένων μεταστάσεων, ανεξαρτήτως της επιβίωσης στο τέλος της παρακολούθησης
- **Fatal (Θανατηφόρος Καρκίνος):** όπως αναφέρθηκε στην υποενότητα 1.3.3, αφορά όγκους που οδήγησαν αυστηρά σε θάνατο, περιλαμβάνοντας αποκλειστικά τους ασθενείς που κατέληξαν (θάνατος) και όπου ως άμεση αιτία θανάτου καταγράφηκε ο καρκίνος του προστάτη

3.4.2 Ανατομική Διαστρωμάτωση Καρκίνου Παχέος Εντέρου

Λόγω των διαφορετικών βιολογικών χαρακτηριστικών κατά μήκος του εντέρου, εξήχθησαν δεδομένα για τις εξής ανατομικές υπο-περιοχές, όπου υπήρχαν διακριτά δεδομένα (Petimar et al., Hastert et al.):

1. Δεξί Κόλον (Proximal Colon)
2. Αριστερό Κόλον (Distal Colon)
3. Ορθό (Rectum)

3.5 Μεθοδολογία Υπολογισμού και Βαθμονόμηση του Σκορ WCRF/AICR (Scoring System)

Μια κρίσιμη μεθοδολογική παράμετρος της παρούσας ανασκόπησης αποτέλεσε ο τρόπος με τον οποίο κατασκευάστηκε και ποσοτικοποιήθηκε το σκορ συμμόρφωσης σε κάθε επιμέρους μελέτη.

Παρακάτω παρουσιάζεται το σύστημα βαθμολόγησης που χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό του σκορ συμμόρφωσης στις συστάσεις του WCRF/AICR (2018). Με βάση τα κριτήρια του πίνακα, οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν ανέθεσαν βαθμούς σε κάθε συμμετέχοντα ανάλογα με τις τιμές των αντίστοιχων δεικτών και στη συνέχεια υπολόγισαν ένα συνολικό σκορ, αθροίζοντας τους επιμέρους βαθμούς.

Το συνολικό σκορ δεν ήταν απαραίτητα ίδιο σε όλες τις μελέτες, καθώς εξαρτάται από το ποια επιμέρους στοιχεία περιλαμβάνονται και από τη διαθεσιμότητα δεδομένων. Έτσι, το εύρος του σκορ μπορεί να είναι 0 – 7 (συνηθέστερα), αλλά σε ορισμένες μελέτες μπορεί να διαμορφώνεται ως 0 – 6 ή 0 – 8, ανάλογα με τις επιλογές και τα διαθέσιμα στοιχεία της κάθε μελέτης.

<i>Σύσταση (2018 WCRF/AICR)</i>	<i>Μεταβλητή</i>	<i>Κατηγορία</i>	<i>Σκορ</i>
1. Διατήρηση Υγιούς Σωματικού Βάρους	BMI (kg/m ²)	18.5–24.9	0.5
		25–29.9	0.25
		<18.5 ή ≥ 30	0
	Περιφέρεια μέσης	Άνδρες: < 94 εκ. Γυναίκες: < 80 εκ.	0.5
		Άνδρες: 94 – <102 εκ. Γυναίκες: 80 – <88 εκ.	0.25
		Άνδρες: ≥ 102 cm Γυναίκες: ≥ 88 cm	0
2. Σωματική Δραστηριότητα	Συνολική μέτρια έως έντονη σωματική δραστηριότητα (λεπτά/εβδομάδα)	≥ 150	1
		75 – < 150	0.5
		< 75	0
3. Διατροφή πλούσια σε δημητριακά ολικής άλεσης,	Σύνολο κατανάλωσης Φρούτων και Λαχανικών (g/ημέρα)	≥ 400	0.5
		200 – < 400	0.25
		< 200	0
		≥ 30	0.5

όσπρια, φρούτα και λαχανικά	Σύνολο κατανάλωσης φυτικών ινών (g/ημέρα)	15 – < 30	0.25
		< 15	0
4. Περιορισμός "Fast Foods" και Επεξεργασμένων Τροφίμων	Ποσοστό κατανάλωσης θερμίδων επεξεργασμένων τροφίμων (aUPFs)	Τριτημόριο 1	1
		Τριτημόριο 2	0.5
		Τριτημόριο 3	0
5. Περιορισμός Κόκκινου και Επεξεργασμένου Κρέατος	Σύνολο κατανάλωσης κόκκινου κρέατος (g/εβδομάδα) και κατανάλωσης επεξεργασμένου κρέατος (g/εβδομάδα)	Κόκκινο κρέας ≤ 500 και επεξεργασμένο κρέας < 21	1
		Κόκκινο κρέας ≤ 500 και επεξεργασμένο κρέας 21 – < 100	0.5
		Κόκκινο κρέας > 500 ή επεξεργασμένο κρέας ≥ 100	0
6. Περιορισμός Σακχαρούχων Ροφημάτων	Σύνολο κατανάλωσης σακχαρούχων ροφημάτων (g/ημέρα)	0	1
		> 0 – ≤ 250 (≤ 8.5 oz)	0.5
		> 250 (> 8.5 oz)	0
7. Περιορισμός Κατανάλωσης Αλκοόλ	Σύνολο κατανάλωσης αλκοόλ (g/ημέρα)	0	1
		> 0 – ≤ 28g (≤ 2 ποτά)	0.5
		Άνδρες ≤ 14g (≤ 1 ποτό) Γυναίκες	
		> 28g (Άνδρες) > 14g (Γυναίκες)	0
8. Θηλασμός (για μητέρες)	Συνολική διάρκεια θηλασμού (σε μήνες)	6+	1
		> 0 – < 6	0.5
		Ποτέ	0

Το συνολικό άθροισμα αντιπροσωπεύει τον βαθμό υιοθέτησης ενός αντικαρκινικού τρόπου ζωής. Όσο υψηλότερο είναι το σκορ, τόσο μεγαλύτερη θεωρείται η προστασία. Αυτή η ποσοτικοποίηση επιτρέπει τη στατιστική συσχέτιση του τρόπου ζωής με τον κίνδυνο καρκίνου σε μεγάλες πληθυσμιακές ομάδες (Shams-White et al., 2019).

Αυτό το θεωρητικό πλαίσιο καθιστά σαφές ότι η πρόληψη του καρκίνου δεν εξαρτάται από έναν μεμονωμένο παράγοντα, αλλά από την υιοθέτηση ενός συνολικού προτύπου ζωής, όπως αυτό ορίζεται από το WCRF/AICR.

3.6 Στατιστική Ανάλυση

Η στατιστική επεξεργασία και η ποσοτική σύνθεση των δεδομένων πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση του εξειδικευμένου στατιστικού πακέτου Stata (StataCorp LLC).

3.6.1 Μοντέλο Στατιστικής Ανάλυσης

Για την εξαγωγή των συγκεντρωτικών αποτελεσμάτων, επιλέχθηκε το Μοντέλο Τυχαίων Επιδράσεων (Random - Effects Model), διότι αναμένονταν μεθοδολογικές και κλινικές διαφορές μεταξύ των μελετών.

3.6.2 Αξιολόγηση και Διερεύνηση Ετερογένειας

Χρησιμοποιήθηκε Q test για την αξιολόγηση της ετερογένειας μεταξύ των μελετών της μετα - ανάλυσης. Η στατιστική σημαντικότητα του Q test εξετάστηκε με επίπεδο σημαντικότητας $p < 0.10$, όπως συνηθίζεται στη βιβλιογραφία, επειδή ο έλεγχος έχει περιορισμένη ισχύ όταν ο αριθμός των μελετών είναι μικρός. Στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα σημαίνει ότι το p - value είναι μικρότερο από το προκαθορισμένο όριο ($p < 0.10$) και συνεπώς απορρίπτεται η μηδενική υπόθεση της απουσίας ετερογένειας. Αντίθετα, όταν $p > 0.10$, το αποτέλεσμα δεν θεωρείται στατιστικά σημαντικό και δεν υπάρχει επαρκής στατιστική ένδειξη για ετερογένεια, χωρίς αυτό να αποκλείει την ύπαρξή της. Παράλληλα, η ετερογένεια ποσοτικοποιήθηκε με τον δείκτη I^2 .

Η ετερογένεια αξιολογήθηκε ποσοτικά μέσω του στατιστικού δείκτη Higgins I^2 , ο οποίος εκφράζει το ποσοστό της διαφοράς στα αποτελέσματα που οφείλεται σε πραγματικές διαφορές μεταξύ των μελετών και όχι σε τυχαίο σφάλμα. Τα όρια για την ερμηνεία του δείκτη I^2 μπορεί να είναι παραπλανητικά, γιατί η σημασία της ετερογένειας εξαρτάται από διάφορους παράγοντες. Μια ενδεικτική οδηγία για την ερμηνεία, στο πλαίσιο μετα-ανάλυσεων τυχαιοποιημένων δοκιμών, είναι η εξής:

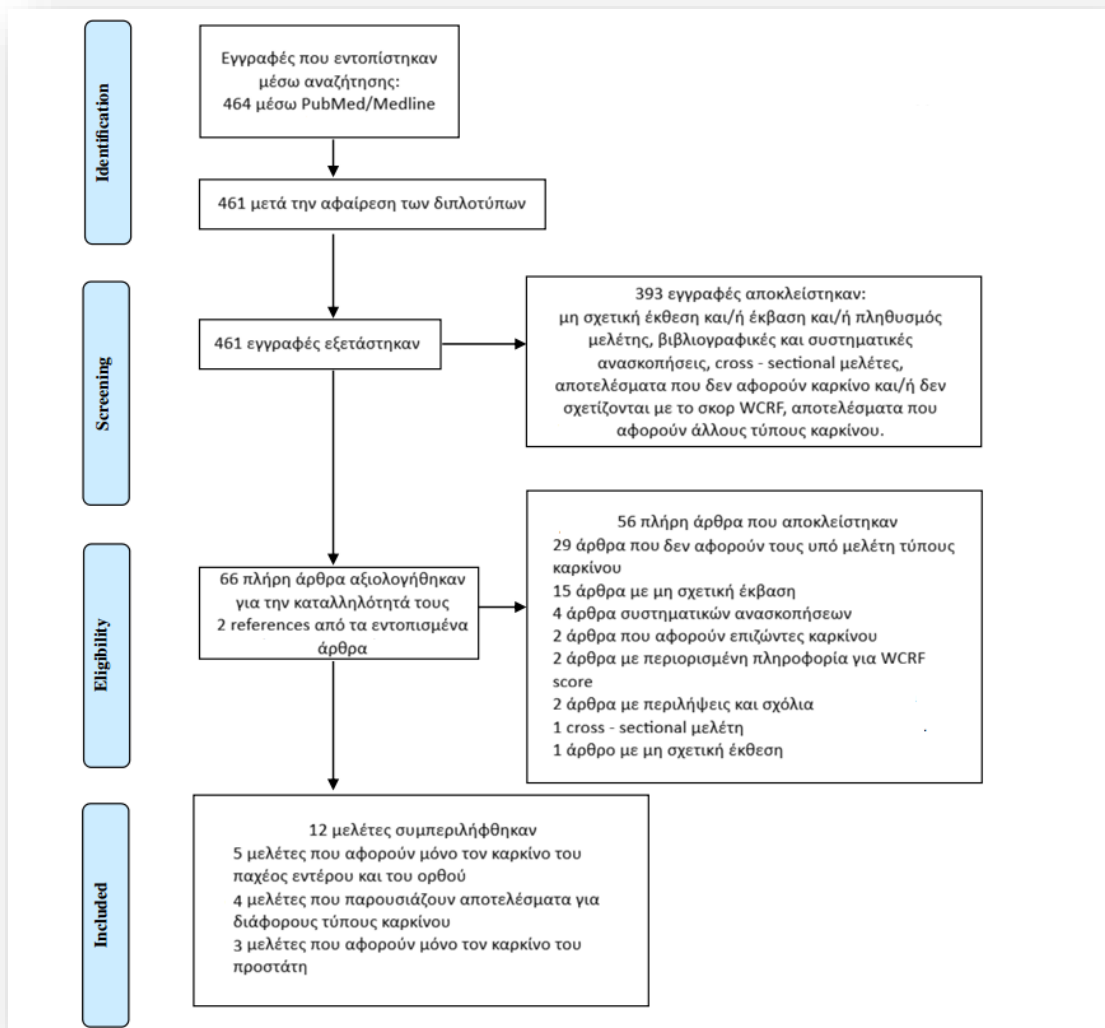
- **0% έως 40%:** ενδέχεται να μην είναι σημαντική
- **30% έως 60%:** μπορεί να υποδηλώνει μέτρια ετερογένεια
- **50% έως 90%:** μπορεί να υποδηλώνει ουσιαστική/σημαντική ετερογένεια
- **75% έως 100%:** υποδηλώνει πολύ μεγάλη ετερογένεια

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

Αποτελέσματα Μετα - ανάλυσης

Στο παρόν κεφάλαιο παρατίθενται αναλυτικά τα ευρήματα που προέκυψαν από την ποσοτική σύνθεση των δεδομένων των 12 μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση. Ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στην ερμηνεία της ετερογένειας, στη συγκριτική αξιολόγηση των αναλύσεων, κατηγορικές vs συνεχείς μεταβλητές, και στη στατιστική ακρίβεια των εκτιμήσεων μέσω των διαστημάτων εμπιστοσύνης.

4.1 Επιλογή μελετών και Εξαγωγή Δεδομένων



Η τελική επιλογή των 12 πρωτογενών μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση και τη μετα - ανάλυση έγινε με βάση προκαθορισμένα κριτήρια, ώστε τα δεδομένα να είναι συναφή με το ερευνητικό ερώτημα. Ως προς τον σχεδιασμό, εντάχθηκαν κυρίως προοπτικές μελέτες κοόρτης και, συμπληρωματικά, μελέτες ασθενών-μαρτύρων όταν παρείχαν χρήσιμα και επαρκώς προσαρμοσμένα αποτελέσματα. Οι εκβάσεις ενδιαφέροντος ήταν ο καρκίνος παχέος εντέρου και ο καρκίνος του προστάτη. Από τις 12 μελέτες, οι 5 εστίαζαν αποκλειστικά στον καρκίνο παχέος εντέρου, οι 3 στον καρκίνο του προστάτη, ενώ οι υπόλοιπες 4 παρόλο που περιλάμβαναν περισσότερους τύπους καρκίνου, παρείχαν επιμέρους αποτελέσματα για τις συγκεκριμένες εκβάσεις που μας ενδιαφέρουν.

Ως προς την έκθεση, προϋπόθεση ένταξης ήταν η αξιολόγηση της συμμόρφωσης στις συστάσεις WCRF/AICR με τρόπο που να αποτυπώνει την τήρηση των οδηγιών. Συνεπώς, συμπεριλήφθηκαν μελέτες που είτε παρείχαν άμεσα ένα συνολικό WCRF/AICR σκορ είτε δημοσίευαν επαρκή δεδομένα ή κατηγοριοποιήσεις για τα επιμέρους στοιχεία, ώστε να μπορεί να προκύψει ένα συνολικό σκορ συμμόρφωσης. Με αυτόν τον τρόπο, διασφαλίστηκε ότι αναλύθηκε η συνολική συμμόρφωση και όχι ένας μεμονωμένος παράγοντας.

4.1.1 Αποκλεισμός Μελετών

Κατά τη φάση της αξιολόγησης πλήρους κειμένου, εξετάστηκαν λεπτομερώς 68 άρθρα. Από αυτά, αποκλείστηκαν συνολικά 56 μελέτες που δεν πληρούσαν τα κριτήρια, οι οποίες ταξινομούνται στις ακόλουθες κατηγορίες:

- **Μη Σχετική Έκθεση και Αντικείμενο Μελέτης:** Ο μεγαλύτερος όγκος των αποκλεισμών (29) αφορούσε μελέτες που, αν και χρησιμοποίησαν το WCRF σκορ, παρουσίαζαν αποτελέσματα για άλλους τύπους καρκίνου (π.χ. μαστού, πνεύμονα) και όχι για τους καρκίνους ενδιαφέροντος (παχέος εντέρου και προστάτη). Επιπλέον, αποκλείστηκε 1 μελέτη λόγω μη σχετικής έκθεσης.
- **Ακατάλληλη Έκβαση και Σχεδιασμός:** Συγκεκριμένα, αποκλείστηκαν 15 μελέτες λόγω μη σχετικής έκβασης, καθώς τα αποτελέσματά τους δεν αφορούσαν την επίπτωση της νόσου που εξετάζει η παρούσα εργασία. Επίσης, εξαιρέθηκε 1 συγχρονική μελέτη λόγω του σχεδιασμού της, καθώς και 4 συστηματικές ανασκοπήσεις.
- **Περιορισμένη Πληροφορία και Τύπος Δημοσίευσης:** Αποκλείστηκαν 2 μελέτες στις οποίες η περιγραφή του τρόπου υπολογισμού του WCRF σκορ ή τα παρεχόμενα δεδομένα ήταν ελλιπή, καθιστώντας αδύνατη την ποιοτική ή ποσοτική τους αξιολόγηση. Επιπροσθέτως, εξαιρέθηκαν 2 δημοσιεύσεις που αφορούσαν περιλήψεις συνεδρίων ή σχόλια.
- **Ειδικό Πληθυσμό:** Τέλος, αποκλείστηκαν 2 μελέτες που πραγματοποιήθηκαν αποκλειστικά σε επιζώντες καρκίνου.

4.1.2 Εξαγωγή δεδομένων

Για κάθε μελέτη που πληρούσε τα κριτήρια ένταξης, πραγματοποιήθηκε συστηματική εξαγωγή δεδομένων σε τυποποιημένα φύλλα καταγραφής (Excel), χωρισμένα ανά επιδημιολογικό σχεδιασμό (προοπτικές κοόρτες και μελέτες ασθενών-μαρτύρων). Συγκεκριμένα, εξήχθησαν οι εξής μεταβλητές:

- **Γενικά Στοιχεία:** Κωδικός αναφοράς (PMID), όνομα πρώτου συγγραφέα, τίτλος εργασίας, έτος δημοσίευσης, χώρα διεξαγωγής, τύπος καρκίνου και τύπος επιδημιολογικής μελέτης
- **Δημογραφικά Δεδομένα:** Φύλο, ηλικιακό εύρος, μέγεθος αρχικού πληθυσμού και τελικό μέγεθος δείγματος καθώς και ο ακριβής αριθμός ασθενών και μαρτύρων ή ατόμων ανά ομάδα (Group A/B).
- **Μεθοδολογία Έκθεσης (WCRF Σκορ):** Μέθοδος υπολογισμού του σκορ, διατροφικές παράμετροι που ενσωματώθηκαν στο τελικό σκορ, μέση βαθμολογία ή εύρος σκορ, καθώς και προσέγγιση ανάλυσης (Κατηγορική π.χ. Q5 vs Q1 ή Συνεχής).
- **Στατιστικά Δεδομένα:** Μέτρα επίδρασης (HR για τις κοόρτες και OR για τις ασθενών-μαρτύρων) με τα αντίστοιχα 95% Διαστήματα Εμπιστοσύνης (95% CI), βαθμός στατιστικής σημαντικότητας για τάση (P for trend), καθώς και δείκτες ετερογένειας (P for heterogeneity).
- **Συγχυτικοί Παράγοντες:** Επιβεβαίωση στατιστικής προσαρμογής (adjusted: yes/no) και αναλυτική καταγραφή των μεταβλητών ελέγχου στα πολυπαραγοντικά μοντέλα (π.χ. ηλικία, δείκτης μάζας σώματος, κάπνισμα, συνολική ενεργειακή πρόσληψη, οικογενειακό ιστορικό, λήψη φαρμάκων).

4.1.3 Παράγοντες Προσαρμογής στις Μελέτες (Adjustment Factors)

Κατά την εξαγωγή των δεδομένων, διαπιστώθηκε ότι όλες οι συμπεριλαμβανόμενες μελέτες είχαν εφαρμόσει πολυπαραγοντικά στατιστικά μοντέλα για να απομονώσουν την καθαρή επίδραση της διατροφής. Για την εξαγωγή αξιόπιστων συμπερασμάτων στη μετα - ανάλυση, δεν αξιοποιήθηκαν τα ακατέργαστα νούμερα, αλλά οι σταθμισμένοι δείκτες (adjusted HR και OR), ακριβώς όπως αυτοί υπολογίστηκαν από τους συγγραφείς των πρωτογενών μελετών μέσω δικών τους πολυπαραγοντικών μοντέλων.

Ωστόσο, καταγράφηκαν διαφοροποιήσεις ως προς τους ειδικούς συγχυτικούς παράγοντες που είχαν επιλέξει οι εκάστοτε ερευνητές:

- **Βασικοί Παράγοντες:** Το σύνολο των μελετών (12/12) είχε προσαρμόσει τα τελικά του αποτελέσματα για την Ηλικία και το Φύλο. Επίσης, η συντριπτική πλειοψηφία των ερευνητών είχε λάβει υπόψη το Κάπνισμα και τη Συνολική Ενεργειακή Πρόσληψη.

- **Ειδικοί Παράγοντες:**

- **Οικογενειακό Ιστορικό:** Ορισμένες ερευνητικές ομάδες (π.χ. Petimar et al., Hastert et al., Romaguera et al.) είχαν ενσωματώσει στα μοντέλα τους το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου.
- **Χρήση Φαρμακευτικών Σκευασμάτων:** Στις μελέτες των Petimar et al. και Hastert et al., οι εξαγόμενοι δείκτες ήταν επιπλέον σταθμισμένοι για τη χρήση ασπιρίνης/ΜΣΑΦ και θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης.
- **Κοινωνικοοικονομικό Επίπεδο:** Παράγοντες όπως η εκπαίδευση ή το εισόδημα είχαν συμπεριληφθεί στα μοντέλα πολλών μελετών (π.χ. El Kinary et al., Lavalette et al.) ως δείκτες του γενικότερου τρόπου ζωής.

4.1.4 Εναρμόνιση των Αποτελεσμάτων

Για να μπορέσουν τα διαφορετικά αυτά εξαγόμενα μέτρα να συντεθούν μαθηματικά στην παρούσα μετα - ανάλυση, πραγματοποιήθηκε η εξής μεθοδολογική τυποποίηση:

- **Συνεχής Ανάλυση:** Εξήχθησαν οι εκτιμήσεις που αποδίδουν τη μεταβολή του κινδύνου με αύξηση της συμμόρφωσης στο σκορ, όπως αυτή αναφερόταν σε κάθε μελέτη. Στις περισσότερες περιπτώσεις η συνεχής εκτίμηση δινόταν ως: μεταβολή με αύξηση 1 μονάδας του συνολικού σκορ (per 1-point). Ωστόσο, σε ορισμένες μελέτες αυτό δεν αντιστοιχούσε σε 1 μονάδα, αλλά σε διαφορετική κλίμακα, όπως αύξηση κατά μία κατηγορία (π.χ. Πεντημόριο, Τριτημόριο συμμόρφωσης) ή κατά μία επιπλέον σύσταση. Για τον λόγο αυτό, στον όρο “συνεχής ανάλυση” στην παρούσα εργασία περιλαμβάνονται όλες οι εκτιμήσεις όπου το σκορ αντιμετωπίζεται ως συνεχής μεταβλητή, με την κλίμακα αύξησης να καταγράφεται όπως ακριβώς δίνεται σε κάθε μελέτη.
- **Κατηγορική Ανάλυση:** Εξήχθησαν οι δείκτες που συνέκριναν την ανώτερη κατηγορία συμμόρφωσης έναντι της κατώτερης κατηγορίας. Παρά τις επιμέρους διαφορές στην ονοματολογία των συγγραφέων (π.χ. σύγκριση 5ου τεταρτημρίου έναντι 3ου τριτημρίου), η εξαγωγή εστίασε σταθερά στα δύο άκρα της κατανομής κάθε μελέτης, επιτρέποντας την ασφαλή στατιστική τους σύνθεση.

4.2 Προοπτικές μελέτες κοόρτης: Καρκίνος Παχέος Εντέρου (CRC)

Περιοχή Καρκίνου (κοόρτες)	Μελέτες	I - squared (p-value)	HR (95% Conf. Interval)
Παχέος Εντέρου			
<i>Άνδρες</i>			
Συνεχής	(15, 24, 28)	67.9% (0.045)	0.851 (0.769 – 0.942)
Κατηγορική	(15, 24, 28)	57.5% (0.095)	0.670 (0.508 – 0.883)
<i>Γυναίκες</i>			
Συνεχής	(15, 18, 24, 28)	0% (0.429)	0.925 (0.880 – 0.972)
Κατηγορική	(15, 18, 24, 28)	37.1% (0.190)	0.833 (0.682 – 1.018)
<i>Άνδρες & Γυναίκες</i>			
Συνεχής	(15, 22, 25)	0% (0.993)	0.868 (0.806 – 0.935)
Κατηγορική	(15, 22)	0% (0.433)	0.468 (0.320 – 0.684)
Κόλον			
<i>Άνδρες</i>			
Συνεχής	(28)	-	0.750 (0.683 – 0.824)
Κατηγορική	(28)	-	0.580 (0.465 – 0.723)
<i>Γυναίκες</i>			
Συνεχής	(18, 28)	0% (0.573)	0.923 (0.854 – 0.999)
Κατηγορική	(18, 28)	0% (0.898)	0.822 (0.683 – 0.990)
Αριστερό Κόλον			
<i>Άνδρες</i>			
Συνεχής	(28)	-	0.690 (0.593 – 0.803)
Κατηγορική	(28)	-	0.470 (0.327 – 0.675)
<i>Γυναίκες</i>			
Συνεχής	(18, 28)	0% (0.617)	0.893 (0.786 – 1.016)
Κατηγορική	(18, 28)	46.3% (0.172)	0.674 (0.358 – 1.266)
Ορθό			
<i>Άνδρες</i>			
Συνεχής	(28)	-	0.910 (0.756 – 1.095)
Κατηγορική	(28)	-	0.890 (0.575 – 1.378)
<i>Γυναίκες</i>			
Συνεχής	(18, 28)	0% (0.751)	0.902 (0.786 – 1.034)
Κατηγορική	(18, 28)	0% (0.365)	0.821 (0.574 – 1.173)
Δεξί Κόλον			
<i>Άνδρες</i>			
Συνεχής	(28)	-	0.860 (0.740 – 1.000)
Κατηγορική	(28)	-	0.820 (0.582 – 1.155)
<i>Γυναίκες</i>			
Συνεχής	(18, 28)	0% (0.925)	0.937 (0.846 – 1.038)
Κατηγορική	(18, 28)	0% (1.000)	0.830 (0.656 – 1.050)

Πίνακας 1: α) HR: Hazard Ratio, CI: Confidence Interval 95%, I²: Δείκτης ετερογένειας.

β) Οι αριθμοί στις παρενθέσεις παραπέμπουν στη βιβλιογραφία (Hastert et al., 2016; Jones et al., 2017; Lavalette et al., 2020; Lee et al., 2023; Makarem et al., 2015; Petimar et al., 2019).

γ) Οι συγχυτικοί παράγοντες για τους οποίους έγινε προσαρμογή (adjustment) στις μελέτες περιλαμβάνουν: ηλικία, κάπνισμα, δείκτη μάζας σώματος (BMI), φυσική δραστηριότητα, επίπεδο εκπαίδευσης, οικογενειακό ιστορικό καρκίνου παχέος εντέρου και ολική ενεργειακή πρόσληψη (θερμίδες). Στη μελέτη Petimar (28) έγινε επιπλέον προσαρμογή για χρήση ασπιρίνης/ΜΣΑΦ και ιστορικό ενδοσκοπήσεων.

Ο Πίνακας 1 παρουσιάζει τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα της μετα - ανάλυσης για τις προοπτικές μελέτες κοόρτης όσον αφορά τη συσχέτιση του σκορ συμμόρφωσης WCRF/AICR με την επίπτωση καρκίνου παχέος εντέρου/ορθού. Τα αποτελέσματα δίνονται ξεχωριστά για άνδρες, γυναίκες αλλά και συνολικά (άνδρες και γυναίκες) όπου υπήρχαν διαθέσιμα δεδομένα, καθώς και ανά ανατομική εντόπιση (συνολικά CRC, κόλον, δεξί κόλον, αριστερό κόλον και ορθό). Για κάθε έκβαση παρουσιάζονται δύο τύποι ανάλυσης: (α) συνεχής ανάλυση, όπου η εκτίμηση αποτυπώνει τη μεταβολή του κινδύνου με αύξηση του σκορ κατά 1 μονάδα, και (β) κατηγορική ανάλυση, όπου συγκρίνεται υψηλότερη έναντι χαμηλότερης συμμόρφωσης (όπως ορίζεται σε κάθε μελέτη). Στη στήλη «Μελέτες» αναφέρονται οι μελέτες που συνέβαλαν σε κάθε υπο-ανάλυση. Η ετερογένεια μεταξύ των μελετών παρουσιάζεται με τον δείκτη I² και το p-value του Q test. Το μέγεθος του αποτελέσματος δίνεται ως λόγος κινδύνου (HR) με 95% διάστημα εμπιστοσύνης, όπου οι τιμές HR < 1 υποδηλώνουν χαμηλότερο κίνδυνο με υψηλότερη συμμόρφωση στο σκορ.

4.2.1 Αποτελέσματα στο Μικτό Δείγμα

Η ανάλυση στο σύνολο του πληθυσμού (Άνδρες και Γυναίκες), κατέδειξε στατιστικά σημαντική μείωση κινδύνου και προστατευτική δράση κατά τη συμμόρφωση με τις συστάσεις WCRF/AICR.

- **Κατηγορική Ανάλυση:** Βασιζόμενοι στις μελέτες των Hastert et al. και Lavalette et al., η σύγκριση της υψηλότερης έναντι της χαμηλότερης κατηγορίας συμμόρφωσης έδειξε στατιστικά σημαντική μείωση του κινδύνου κατά 53.2%. Το pooled αποτέλεσμα είναι HR = 0.468 (95% CI: 0.320 - 0.684). Παρουσιάζεται μηδενική ετερογένεια μεταξύ των ερευνών (I² = 0%).
- **Συνεχής Ανάλυση:** Ενσωματώνοντας δεδομένα από τους Hastert et al., Lavalette et al. και Makarem et al., διαπιστώθηκε ότι για κάθε αύξηση κατά 1 μονάδα στο σκορ WCRF, παρατηρείται στατιστικά σημαντική μείωση του κινδύνου κατά 13.2% (HR = 0.868, 95% CI: 0.806 - 0.935) αλλά δεν παρατηρήθηκε ετερογένεια (I² = 0%).

Παρατηρείται συμφωνία ως προς την κατεύθυνση της συσχέτισης και στις δύο προσεγγίσεις, καθώς τόσο η κατηγορική όσο και η συνεχής ανάλυση δείχνουν χαμηλότερο κίνδυνο με υψηλότερη συμμόρφωση στο σκορ WCRF/AICR, ενώ και στις δύο περιπτώσεις δεν παρατηρείται ετερογένεια (I² = 0%). Η διαφορά στο μέγεθος του αποτελέσματος (μεγαλύτερη μείωση στην κατηγορική ανάλυση) θα μπορούσε να

σχετίζεται με το ότι οι δύο αναλύσεις δεν συγκρίνουν το ίδιο βήμα συμμόρφωσης. Στην κατηγορική ανάλυση συγκρίνεται η υψηλότερη με τη χαμηλότερη κατηγορία (δηλαδή μια πιο "ακραία" αντίθεση), οπότε το εκτιμώμενο αποτέλεσμα τείνει να είναι μεγαλύτερο. Αντίθετα, στη συνεχή ανάλυση το HR αντιστοιχεί σε μικρότερη μεταβολή του σκορ (π.χ. ανά 1 μονάδα ή άλλη μονάδα όπως ορίζεται στη κάθε μελέτη), άρα το αποτέλεσμα ανά μονάδα είναι συνήθως πιο ήπιο. Επιπλέον, οι δύο μετα-αναλύσεις δεν περιλαμβάνουν ακριβώς το ίδιο σύνολο μελετών (στη συνεχή ανάλυση περιλαμβάνεται και η Makarem et al.), κάτι που μπορεί επίσης να επηρεάζει το συνολικό effect estimate.

4.2.2 Ανάλυση ανά Φύλο και Διερεύνηση Ετερογένειας

A) Ανδρικός Πληθυσμός

Στους άνδρες, τα δεδομένα προέρχονται από τις κοόρτες των Hastert et al., Lee et al. και Petimar et al., όπου η προστατευτική δράση εμφανίζεται εντονότερη αλλά και πιο ανομοιογενής.

- **Αποτελέσματα:** Στη συνεχή ανάλυση καταγράφηκε στατιστικά σημαντική μείωση του κινδύνου κατά 14.9% ανά μονάδα αύξησης του WCRF σκορ ($HR = 0.851$, 95% CI: 0.769 - 0.942). Στην κατηγορική ανάλυση, η μετάβαση στη βέλτιστη συμμόρφωση επέφερε στατιστικά σημαντική μείωση του κινδύνου κατά 33% ($HR = 0.670$, 95% CI: 0.508 - 0.883). Στην κατηγορική ανάλυση συγκρίνεται και πάλι η υψηλότερη με τη χαμηλότερη κατηγορία, οπότε το εκτιμώμενο αποτέλεσμα τείνει να είναι μεγαλύτερο.
- **Διερεύνηση Υψηλής Ετερογένειας:** Στη συνεχή ανάλυση, καταγράφηκε στατιστικά σημαντική ετερογένεια μεταξύ των τριών μελετών ($I^2 = 67.9\%$, $p\text{-value} = 0.045 < 0.05$). Στην κατηγορική ανάλυση, η ετερογένεια εμφανίστηκε ελαφρώς μειωμένη ($I^2 = 57.5\%$), διατηρώντας ωστόσο οριακή στατιστική σημαντικότητα ($p\text{-value} = 0.095$, βάσει του αποδεκτού ορίου $p < 0.10$ για τις δοκιμασίες ετερογένειας). Η στατιστική αυτή διακύμανση ενδέχεται να εξηγείται σε μεγάλο βαθμό από την κλινική ετερογένεια των υπό μελέτη πληθυσμών: η μελέτη των Hastert et al., η οποία διεξήχθη στον γενικό πληθυσμό, ανέδειξε ισχυρή προστατευτική δράση. Αντίθετα, η έρευνα των Petimar et al., η οποία εστίασε αποκλειστικά σε επαγγελματίες υγείας, έδειξε πιο ασθενή συσχέτιση, εύρημα που αποδίδεται στο φαινόμενο Healthy Worker Effect, καθώς η συγκεκριμένη ομάδα τείνει να έχει ήδη υψηλό βασικό επίπεδο υγείας και ομοιογενείς συνήθειες.

B) Γυναικείος Πληθυσμός (Women)

Στις γυναίκες, το δείγμα προήλθε από τις μελέτες των Hastert et al., Jones et al., Lee et al. και Petimar et al.

- **Αποτελέσματα:** Στη συνεχή ανάλυση καταγράφηκε στατιστικά σημαντική μείωση του κινδύνου κατά 7.5% ανά μονάδα αύξησης του WCRF σκορ ($HR = 0.925$, 95% CI: 0.880 - 0.972). Αντίθετα, στην κατηγορική ανάλυση το

αποτέλεσμα ήταν στατιστικά μη σημαντικό, με το pooled αποτέλεσμα να είναι HR = 0.833 (95% CI: 0.682 - 1.018),

- **Διερεύνηση Επίπεδων Ετερογένειας:** Σε αντίθεση με τα ευρήματα στους άνδρες, οι τέσσερις ανωτέρω μελέτες στη συνεχή ανάλυση παρουσίασαν μηδενική ετερογένεια ($I^2 = 0\%$, $p\text{-value} = 0.429$). Αντίθετα, στην κατηγορική ανάλυση καταγράφηκε χαμηλή προς μέτρια ετερογένεια ($I^2 = 37.1\%$). Αν και η διακύμανση αυτή παραμένει στατιστικά μη σημαντική ($p\text{-value} = 0.190 > 0.10$), η ύπαρξή της ενδέχεται να εξηγείται μεθοδολογικά: ο ορισμός των ακραίων κατηγοριών συμμόρφωσης (highest vs lowest) και το μέγεθος του δείγματος των γυναικών που επιτύγχαναν το μέγιστο σκορ διέφερε αισθητά μεταξύ των επιμέρους μελετών, εισάγοντας έτσι μια ήπια μεθοδολογική απόκλιση.

4.2.3 Ανάλυση ανά Ανατομική Θέση (Subsite Analysis)

Τα δεδομένα για τους άνδρες προέκυψαν αποκλειστικά από την εκτενή κοόρτη των Petimar et al., συνεπώς δεν υπολογίστηκαν δείκτες ετερογένειας. Αντίθετα, για τις γυναίκες, τα αποτελέσματα εξήχθησαν από τη συνδυαστική ανάλυση των μελετών Petimar et al. και Jones et al. .

- **Αριστερό Κόλον:**

Καταγράφηκε η ισχυρότερη προστατευτική επίδραση της ανάλυσης, κυρίως στους άνδρες. Συγκεκριμένα, στους άνδρες σημειώθηκε στατιστικά σημαντική μείωση του κινδύνου κατά 31% ανά μονάδα βελτίωσης (Συνεχής: pooled HR = 0.690. 95% CI: 0.593 - 0.803), η οποία έφτασε το 53% κατά τη σύγκριση των άκρων συμμόρφωσης (Κατηγορική: pooled HR = 0.470. 95% CI: 0.327 - 0.675).

Στις γυναίκες, τα αποτελέσματα ήταν ηπιότερα και στατιστικά μη σημαντικά. Στη συνεχή ανάλυση η μείωση ήταν 10.7% (pooled HR = 0.893, 95% CI: 0.786 - 1.016). Δεν καταγράφηκε ετερογένεια μεταξύ των μελετών ($I^2 = 0\%$), γεγονός που επικυρώνεται από το ιδιαίτερα υψηλό $p\text{-value}$ ($p = 0.617$). Στην κατηγορική ανάλυση η προστασία εμφανίστηκε εντονότερη (pooled HR = 0.674, 95% CI: 0.358 - 1.266), παρουσιάζοντας ωστόσο μέτρια ετερογένεια ($I^2 = 46.3\%$). Παρόλα αυτά, το $p\text{-value}$ ($p = 0.172$) υποδηλώνει ότι αυτή η ετερογένεια δεν είναι στατιστικά σημαντική ($p > 0.10$).

- **Δεξί Κόλον:**

Σε αντίθεση με το αριστερό κόλον, η επίδραση της συμμόρφωσης στο δεξί τμήμα ήταν πιο αδύναμη, αλλά παρουσίασε οριακή στατιστική σημαντικότητα στους άνδρες. Συγκεκριμένα, στη συνεχή ανάλυση των ανδρών καταγράφηκε μείωση κινδύνου κατά 14% (pooled HR = 0.860), με το 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης (0.740 - 1.000) να αγγίζει ακριβώς τη μονάδα.. Αντίθετα, στην κατηγορική ανάλυση παρατηρήθηκε 18% μείωση κινδύνου, χωρίς ωστόσο να μπορεί να επιβεβαιωθεί στατιστικά (pooled HR = 0.820. 95% CI: 0.582 - 1.155).

Στις γυναίκες, τόσο η συνεχής (pooled HR = 0.937, 95% CI: 0.846 - 1.038) όσο και η κατηγορική ανάλυση (pooled HR = 0.830. 95% CI: 0.656 - 1.050) παρουσίασαν μείωση κινδύνου κατά 6.3% και 17% αντίστοιχα. Ωστόσο, με βάση τα διαστήματα

εμπιστοσύνης, δε μπορούν να επιβεβαιωθούν στατιστικά ενώ παράλληλα δε παρουσιάζουν ετερογένεια ($I^2 = 0\%$, $p = 0.925$ και $p = 1.000$ αντίστοιχα).

- **Ορθό:**

Σταθερά μη σημαντικά αποτελέσματα (απουσία προστατευτικής επίδρασης) παρατηρήθηκαν τόσο στους άνδρες (Συνεχής: pooled HR = 0.910. 95% CI: 0.756 - 1.095 | Κατηγορική: pooled HR = 0.890. 95% CI: 0.575 - 1.378), όσο και στις γυναίκες (Συνεχής: pooled HR = 0.902, 95% CI: 0.786 - 1.034 | Κατηγορική: pooled HR = 0.821, 95% CI: 0.574 - 1.173). Παρόλο που σε όλες τις περιπτώσεις εμφανίστηκε μειωμένος κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου, τα διαστήματα εμπιστοσύνης κατέδειξαν μη στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα.

Στις γυναίκες, παρουσιάστηκε μηδενική ετερογένεια ($I^2 = 0\%$). Τα αντίστοιχα p-values ($p = 0.751$ για τη συνεχή και $p = 0.365$ για την κατηγορική) βρίσκονται αμφότερα πολύ πάνω από το όριο του 0.10. μειώνοντας την πιθανότητα στατιστικά σημαντικής διαφωνίας μεταξύ των ερευνών.

4.3 Προοπτικές μελέτες κοόρτης: Καρκίνος Προστάτη

Επιθετικότητα καρκίνου (κοόρτες)	Μελέτες	I - squared (p-value)	HR (95% Conf. Interval)
Καρκίνος προστάτη			
Συνεχής	(22, 24, 25)	48.6% (0.143)	0.956 (0.865 – 1.056)
Κατηγορική	(12, 22, 24)	79.8% (0.007)	0.868 (0.628 – 1.200)
Προχωρημένος			
Κατηγορική	(12)	-	1.530 (0.908 – 2.577)
Θανατηφόρος			
Κατηγορική	(12)	-	0.940 (0.546 – 1.617)
Ολέθριος			
Κατηγορική	(12)	-	1.060 (0.721 – 1.559)

Πίνακας 2: α) HR: Hazard Ratio, CI: Confidence Interval 95%, I^2 : Δείκτης ετερογένειας

β) οι αριθμοί στις παρενθέσεις παραπέμπουν στη βιβλιογραφία της μελέτης (Guo et al., 2020; Lavalette et al., 2020; Lee et al., 2023; Makarem et al., 2015).

γ) οι συγχυτικοί παράγοντες για τους οποίους έγινε πολυπαραγοντική προσαρμογή (adjustment) στις πρωτογενείς μελέτες περιλαμβάνουν κυρίως: ηλικία, οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του προστάτη, δείκτη μάζας σώματος (bmi), κάπνισμα, επίπεδο φυσικής δραστηριότητας, εθνικότητα/φυλή και ολική ενεργειακή πρόσληψη (θερμίδες/ημέρα).

Ο Πίνακας 2 παρουσιάζει τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα της μετα - ανάλυσης για τις προοπτικές μελέτες κοόρτης σχετικά με τη συσχέτιση του σκορ συμμόρφωσης

WCRF/AICR με την επίπτωση καρκίνου του προστάτη, καθώς και με επιμέρους εκβάσεις που αφορούν την επιθετικότητα της νόσου. Συγκεκριμένα, περιλαμβάνονται αποτελέσματα για τον καρκίνο προστάτη συνολικά, αλλά και για υποομάδες όπως ο προχωρημένος καρκίνος προστάτη, ο θανατηφόρος και ο ολέθριος με βάση την πορεία της νόσου, όπως ορίζονται σε κάθε μελέτη. Για την κύρια έκβαση παρουσιάζονται τόσο συνεχής ανάλυση, όπου η εκτίμηση αποτυπώνει τη μεταβολή του κινδύνου με αύξηση του σκορ κατά 1 μονάδα, όσο και κατηγορική ανάλυση, όπου συγκρίνεται υψηλότερη έναντι χαμηλότερης συμμόρφωσης. Στη στήλη «Μελέτες» αναφέρονται οι μελέτες που συνέβαλαν σε κάθε υπο-ανάλυση. Η ετερογένεια αποτυπώνεται με τον δείκτη I^2 και το p-value του Q test. Τα αποτελέσματα δίνονται ως λόγος κινδύνου (HR) με 95% διάστημα εμπιστοσύνης (95% ΔΕ), όπου τιμές $HR < 1$ υποδηλώνουν χαμηλότερο κίνδυνο με υψηλότερη συμμόρφωση στο σκορ.

Σε αντίθεση με τον καρκίνο του παχέος εντέρου, η ανάλυση για τον καρκίνο του προστάτη δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την τήρηση των διατροφικών συστάσεων.

4.3.1 Συνολικός Κίνδυνος

- **Συνεχής Ανάλυση:** Βασιζόμενοι στις μελέτες των Lavalette et al., Lee et al. και Makarem et al., διαπιστώθηκε μείωση κινδύνου κατά 4.4% ανά μία μονάδα αύξησης του σκορ. Ωστόσο, το αποτέλεσμα αυτό ήταν στατιστικά μη σημαντικό, καθώς το διάστημα εμπιστοσύνης περιλαμβάνει τη μονάδα (pooled $HR = 0.956$, 95% CI: 0.865 - 1.056). Η ετερογένεια της ανάλυσης ήταν μέτρια ($I^2 = 48.6\%$), ωστόσο το p-value ($p = 0.143$) είναι μεγαλύτερο από το όριο στατιστικής σημαντικότητας (0.10).
- **Κατηγορική Ανάλυση:** Ενσωματώνοντας δεδομένα από τους Guo et al., Lavalette et al. και Lee et al., η σύγκριση υψηλής έναντι χαμηλής συμμόρφωσης έδειξε μείωση κατά 13.2%, αλλά το αποτέλεσμα παρέμεινε ομοίως στατιστικά μη σημαντικό (pooled $HR = 0.868$, 95% CI: 0.628 - 1.200). Σε αντίθεση με τη συνεχή ανάλυση, η ετερογένεια εδώ ήταν εξαιρετικά υψηλή ($I^2 = 79.8\%$) και στατιστικά σημαντική ($p = 0.007$).

4.3.2 Υπο-ομάδες Καρκίνου του Προστάτη

- **Προχωρημένος Καρκίνος:** Η ανάλυση έδειξε ότι οι άνδρες που ακολουθούσαν πιστά τον υγιεινό τρόπο ζωής, φαινόταν να έχουν 53% μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν προχωρημένο καρκίνο ($HR = 1.530$). Ωστόσο, είναι εξαιρετικά σημαντικό να τονιστεί ότι αυτό το νούμερο δεν είναι στατιστικά σημαντικό. Το εύρος του είναι πολύ μεγάλο (95% CI: 0.908 - 2.577).
- **Θάνατος από καρκίνο του Προστάτη (Fatal / Lethal):** Ο σχετικός κίνδυνος για καρκίνο με θανατηφόρο έκβαση άγγιξε πρακτικά τη μονάδα ($HR = 0.940$. 95% CI: 0.546 - 1.617), ενώ απολύτως αντίστοιχη, μη σημαντική ήταν η εικόνα και για την εξόχως επιθετική/θανατηφόρο μορφή της νόσου ($HR = 1.060$. 95% CI: 0.721 - 1.559). Και στις δυο περιπτώσεις τα αποτελέσματα δεν είναι

στατιστικά σημαντικά εφόσον το εύρος των επιμέρους διαστημάτων εμπιστοσύνης είναι πολύ μεγάλα και περιλαμβάνουν τη μονάδα. Στη πρώτη περίπτωση παρατηρείται μείωση κινδύνου κατά 6%, ενώ στη δεύτερη αύξηση κινδύνου κατά το ίδιο ποσοστό.

Στις προοπτικές μελέτες κοόρτης για τον καρκίνο του προστάτη, τα pooled αποτελέσματα δεν τεκμηριώνουν σαφή συσχέτιση της συμμόρφωσης στις συστάσεις WCRF/AICR με τη συνολική επίπτωση της νόσου, καθώς οι εκτιμήσεις συνοδεύονται από διαστήματα εμπιστοσύνης που συχνά περιλαμβάνουν τη μονάδα. Παρόλο που στο σύνολο του πληθυσμού καταγράφηκε μικρή μείωση κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του προστάτη, η ετερογένεια εμφανίστηκε μεγάλη αλλά μη στατιστικά σημαντική στη συνεχή ανάλυση, ενώ στην κατηγορική εμφανίστηκε στατιστικά σημαντική και αρκετά μεγάλη ($I^2 = 79.8\%$). Συνεπώς, τα διαθέσιμα δεδομένα δεν επιτρέπουν ισχυρά συμπεράσματα για την επίπτωση.

4.4 Μελέτες ασθενών-μαρτύρων : Καρκίνος Παχέος Εντέρου (CRC)

Οι μελέτες ασθενών-μαρτύρων παρείχαν συμπληρωματικά δεδομένα, ιδιαίτερα χρήσιμα για την ανάλυση υποομάδων και την αξιολόγηση της επιθετικότητας της νόσου.

Περιοχή Καρκίνου (ασθενών - μαρτύρων)	Μελέτες	I - squared (p-value)	OR (95% Conf. Interval)
Παχέος Εντέρου			
<i>Ανδρες</i>			
Συνεχής	(33)	-	0.760 (0.695 – 0.832)
Κατηγορική	(33, 36)	27% (0.242)	0.594 (0.488 – 0.723)
<i>Γυναίκες</i>			
Συνεχής	(33)	-	0.810 (0.720 – 0.911)
Κατηγορική	(33, 36)	0% (0.866)	0.601 (0.496 – 0.728)
<i>Ανδρες & Γυναίκες</i>			
Συνεχής	(33, 36)	75.5% (0.043)	0.790 (0.715 – 0.872)
Κατηγορική	(6, 33, 36)	35.1% (0.214)	0.591 (0.528 – 0.661)
Κόλον			
<i>Ανδρες & Γυναίκες</i>			
Συνεχής	(33)	-	0.750 (0.692 – 0.813)
Κατηγορική	(6, 33, 36)	43% (0.173)	0.602 (0.519 – 0.697)
Ορθό			
<i>Ανδρες & Γυναίκες</i>			
Συνεχής	(33)	-	0.760 (0.684 – 0.845)
Κατηγορική	(6, 33, 36)	20.3% (0.285)	0.565 (0.485 – 0.658)

Πίνακας 3: α) OR: Odds Ratio (λόγος πιθανοτήτων), CI: Confidence Interval 95%, I²: Δείκτης ετερογένειας

β) οι αριθμοί στις παρενθέσεις παραπέμπουν στη βιβλιογραφία της μελέτης (El Kinany et al., 2018; Romaguera et al., 2017; Turati et al., 2017).

γ) οι συγχυτικοί παράγοντες για τους οποίους έγινε πολυπαραγοντική προσαρμογή (adjustment) στις πρωτογενείς μελέτες περιλαμβάνουν κυρίως: ηλικία, περιοχή κατοικίας, επίπεδο εκπαίδευσης, μηνιαίο εισόδημα, οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του παχέος εντέρου, κάπνισμα και ολική ενεργειακή πρόσληψη (θερμίδες/ημέρα).

Ο Πίνακας 3 παρουσιάζει τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα της μετα - ανάλυσης για τις μελέτες ασθενών-μαρτύρων σχετικά με τη συσχέτιση του σκορ συμμόρφωσης WCRF/AICR με την πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου παχέος εντέρου. Τα αποτελέσματα δίνονται για τον καρκίνο παχέος εντέρου συνολικά, καθώς και ανά εντόπιση. Στην ενότητα Παχέος Εντέρου παρουσιάζονται ξεχωριστές εκτιμήσεις για άνδρες, γυναίκες και συνολικά (άνδρες και γυναίκες), ενώ για τις ενότητες Κόλον και Ορθό εμφανίζονται συνολικά αποτελέσματα για άνδρες και γυναίκες συνολικά. Για κάθε έκβαση περιλαμβάνονται δύο τύποι ανάλυσης: συνεχής και κατηγορική. Στη στήλη «Μελέτες» αναφέρονται οι μελέτες που συμβάλλουν σε κάθε υπο-ανάλυση (με αριθμούς σε παρενθέσεις), ενώ η ετερογένεια αποτυπώνεται με τον δείκτη I² και το p-value του Q test. Το μέγεθος του αποτελέσματος δίνεται ως λόγος πιθανοτήτων (OR) με 95% διάστημα εμπιστοσύνης (95% ΔΕ), όπου τιμές OR < 1 υποδηλώνουν χαμηλότερες πιθανότητες εμφάνισης καρκίνου με υψηλότερη συμμόρφωση στο σκορ.

4.4.1 Συνδυαστική Ανάλυση και Φύλο

- **Συνδυαστική Ανάλυση (Άνδρες και Γυναίκες):** Ενσωματώνοντας τα δεδομένα από τις μελέτες των El Kinany et al., (6), Romaguera et al. (33) και Turati et al. (36), η κατηγορική ανάλυση κατέδειξε στατιστικά σημαντική μειωμένη πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου κατά 40.9% (pooled OR = 0.591, 95% CI: 0.528 - 0.661). Η ετερογένεια ήταν χαμηλή προς μέτρια (I² = 35.1%) και μη στατιστικά σημαντική, καθώς το p = 0.214 (μεγαλύτερο από το 0.10).

Στη συνεχή ανάλυση (βασισμένη μόνο στους Romaguera et al. και Turati et al.), καταγράφηκε ομοίως μειωμένη πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου κατά 21% ανά μονάδα βελτίωσης του σκορ (pooled OR = 0.790, 95% CI: 0.715 - 0.872). Εδώ, ωστόσο, παρατηρήθηκε υψηλή και στατιστικά σημαντική ετερογένεια (I² = 75.5%, p = 0.043).

- **Ανάλυση ανά Φύλο:** Και στα δύο φύλα η προστατευτική επίδραση ήταν ξεκάθαρη, ωστόσο η ετερογένεια διέφερε. Στην κατηγορική ανάλυση (βάσει Romaguera et al. και Turati et al.), οι άνδρες εμφάνισαν 40.6% μειωμένη πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου (pooled OR = 0.594, 95% CI: 0.488 - 0.723) παρουσιάζοντας ήπια, μη σημαντική ετερογένεια (I² = 27%, p = 0.242). Στις γυναίκες, η αντίστοιχη μείωση ήταν 39.9% (pooled OR = 0.601, 95% CI: 0.496 - 0.728), ωστόσο εδώ η ετερογένεια μεταξύ των μελετών ήταν μηδενική (I² = 0%, p = 0.866).

Η διαφορά υπέρ των ανδρών φάνηκε καθαρά και στη συνεχή ανάλυση (που βασίστηκε αποκλειστικά στη μελέτη Romaguera et al.), όπου οι άνδρες

κατέγραψαν μειωμένη πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου κατά 24% (pooled OR = 0.760. 95% CI: 0.695 - 0.832), συγκριτικά με τη μειωμένη πιθανότητα κατά 19% στις γυναίκες (pooled OR = 0.810. 95% CI: 0.720 - 0.911).

4.4.2 Ανατομική Θέση εμφάνισης καρκίνου

- **Ορθό:** Για τον καρκίνο του ορθού, η κατηγορική ανάλυση (El Kinany et al., Romaguera et al., Turati et al.) έδειξε σημαντικά μειωμένη πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου κατά 43.5% (pooled OR = 0.565, 95% CI: 0.485 - 0.658), με χαμηλή και μη σημαντική ετερογένεια ($I^2 = 20.3\%$, $p = 0.285$). Η προστασία αυτή παρουσιάζεται και στη συνεχή ανάλυση (βάσει της μελέτης του Romaguera et al.), δείχνοντας μειωμένη πιθανότητα κατά 24% ανά μονάδα βελτίωσης του σκορ (OR = 0.760. 95% CI: 0.684 - 0.845).
- **Κόλον:** Όσον αφορά τον καρκίνο του κόλου, η κατηγορική ανάλυση κατέγραψε ομοίως μειωμένη πιθανότητα κατά 39.8% (OR = 0.602, 95% CI: 0.519 - 0.697), με μέτρια αλλά μη σημαντική ετερογένεια ($I^2 = 43\%$, $p = 0.173$). Αντίστοιχα, η συνεχής ανάλυση (Romaguera et al.) στο μεικτό σύνολο ανέδειξε εξίσου μειωμένη πιθανότητα κατά 25% ανά μονάδα σκορ (OR = 0.750. 95% CI: 0.692 - 0.813).

Συνολικά, τόσο για τον καρκίνο του ορθού όσο και για τον καρκίνο του κόλου, παρατηρείται σταθερά ότι η υψηλότερη συμμόρφωση στο σκορ WCRF/AICR σχετίζεται με μειωμένη πιθανότητα εμφάνισης της νόσου. Το εύρημα αυτό εμφανίζεται τόσο στις κατηγορικές αναλύσεις (υψηλή έναντι χαμηλής συμμόρφωσης) όσο και στις συνεχείς αναλύσεις, όπου η αύξηση του σκορ συνοδεύεται από περαιτέρω μείωση της πιθανότητας εμφάνισης.

4.5 Μελέτες ασθενών-μαρτύρων : Καρκίνος Προστάτη

Επιθετικότητα καρκίνου (ασθενών - μαρτύρων)	Μελέτες	I - squared (p-value)	OR (95% Conf. Interval)
Καρκίνος προστάτη			
Συνεχής	(8, 27, 33)	61% (0.077)	0.948 (0.864 – 1.040)
Gleason score < 7	(8, 27, 33)	79.4% (0.008)	0.976 (0.834 – 1.143)
Gleason score ≥ 7	(8, 27, 33)	12.5% (0.319)	0.923 (0.853 – 0.999)
Κατηγορική	(8, 27, 33)	0% (0.522)	0.962 (0.842 – 1.098)
Gleason score < 7	(8, 27, 33)	51.6% (0.127)	1.003 (0.775 – 1.299)
Gleason score ≥ 7	(8, 27, 33)	3.2% (0.356)	0.879 (0.716 – 1.079)
Εντοπισμένος			
Συνεχής	(8)	-	0.990 (0.932 – 1.052)
Κατηγορική	(8)	-	0.990 (0.827 – 1.185)
Προχωρημένος			
Συνεχής	(8)	-	1.000 (0.849 – 1.178)
Κατηγορική	(8)	-	1.160 (0.726 – 1.854)

Πίνακας 4: α) OR: Odds Ratio (λόγος πιθανοτήτων), CI: Confidence Interval 95%, I²: Δείκτης ετερογένειας

β) οι αριθμοί στις παρενθέσεις παραπέμπουν στη βιβλιογραφία της μελέτης (Er et al., 2014; Olmedo-Requena et al., 2020; Romaguera et al., 2017).

γ) οι συγχυτικοί παράγοντες για τους οποίους έγινε πολυπαραγοντική προσαρμογή (adjustment) στις πρωτογενείς μελέτες περιλαμβάνουν κυρίως: ηλικία, οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του προστάτη, δείκτη μάζας σώματος (bmi), περιφέρεια μέσης και ολική ενεργειακή πρόσληψη (θερμίδες/ημέρα). Επιπρόσθετα, στη μελέτη Er (8) έγινε προσαρμογή και για την περιοχή κατοικίας.

Ο Πίνακας 4 παρουσιάζει τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα της μετα - ανάλυσης για τις μελέτες ασθενών-μαρτύρων σχετικά με τη συσχέτιση του σκορ συμμόρφωσης WCRF/AICR με την πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του προστάτη, καθώς και με εκβάσεις που σχετίζονται με τη επιθετικότητα της νόσου. Στον πίνακα περιλαμβάνονται αποτελέσματα για καρκίνο προστάτη συνολικά, καθώς και για κατηγορίες ανά Gleason score (< 7 και ≥ 7), καθώς και για επιμέρους εκβάσεις όπως εντοπισμένος και προχωρημένος καρκίνος προστάτη, όπως ορίζονται σε κάθε πρωτογενή μελέτη.

Για κάθε έκβαση παρουσιάζονται δύο τύποι ανάλυσης: συνεχής ανάλυση, όπου η εκτίμηση αποτυπώνει τη μεταβολή της πιθανότητας που μπορεί να προκύψει με αύξηση του σκορ κατά 1 μονάδα, και κατηγορική ανάλυση, όπου συγκρίνεται υψηλή έναντι χαμηλής συμμόρφωσης, όπως ορίζεται σε κάθε μελέτη. Στη στήλη «Μελέτες» αναφέρονται οι μελέτες που συνέβαλαν σε κάθε υπο-ανάλυση (με αριθμούς σε παρενθέσεις), ενώ η ετερογένεια μεταξύ των μελετών αποτυπώνεται με τον δείκτη I² και το p-value του Q test. Το μέγεθος του αποτελέσματος δίνεται ως λόγος πιθανοτήτων (OR) με 95% διάστημα εμπιστοσύνης (95% ΔΕ), όπου τιμές OR < 1 υποδηλώνουν

χαμηλότερες πιθανότητες εμφάνισης της αντίστοιχης έκβασης με υψηλότερη συμμόρφωση στο σκορ.

4.5.1 Όγκοι Χαμηλής Ιστολογικής Κακοήθειας (Gleason score < 7 / Non-aggressive)

Για τους όγκους χαμηλής κακοήθειας, η ανάλυση των δεδομένων από τους Er et al., Olmedo - Requena et al. και Romaguera et al. έδειξε απουσία στατιστικά σημαντικής συσχέτισης (μηδενική επίδραση).

Στην κατηγορική ανάλυση, το αποτέλεσμα ήταν πρακτικά η μονάδα (pooled OR = 1.003, 95% CI: 0.775 - 1.299). Η ετερογένεια ήταν μέτρια ($I^2 = 51.6\%$) αλλά μη στατιστικά σημαντική ($p = 0.127$). Στη συνεχή ανάλυση, παρατηρήθηκε μειωμένη πιθανότητα εμφάνισης χαμηλής κακοήθειας κατά 2.4% (pooled OR = 0.976, 95% CI: 0.834 - 1.143) ενώ το διάστημα εμπιστοσύνης περιλαμβάνει τη μονάδα. Εδώ, ωστόσο, καταγράφηκε υψηλή και στατιστικά σημαντική ετερογένεια ($I^2 = 79.4\%$, $p = 0.008$).

4.5.2 Όγκοι Υψηλής Ιστολογικής Κακοήθειας (Gleason score ≥ 7 / Aggressive)

Στους επιθετικούς όγκους, η εικόνα αλλάζει εντελώς, αποκαλύπτοντας το στοχευμένο όφελος των συστάσεων.

Στη συνεχή ανάλυση (βάσει των ίδιων τριών μελετών), καταγράφηκε στατιστικά σημαντική μείωση της πιθανότητας εμφάνισης καρκίνου κατά 7.7% για κάθε μονάδα αύξησης του σκορ συμμόρφωσης (pooled OR = 0.923, 95% CI: 0.853 - 0.999). Η ετερογένεια εδώ ήταν εξαιρετικά χαμηλή ($I^2 = 12.5\%$) και μη στατιστικά σημαντική ($p = 0.319$). Ωστόσο, η ερμηνεία των δεικτών ετερογένειας γίνεται με επιφύλαξη όταν ο αριθμός μελετών είναι μικρός. Αντίστοιχη σταθερότητα καταγράφηκε και στην κατηγορική ανάλυση, όπου η ετερογένεια ήταν πρακτικά μηδενική ($I^2 = 3.2\%$, $p = 0.356$). Αν και καταγράφηκε αξιολογή φαινομενική μείωση πιθανότητας 12.1% (pooled OR = 0.879), το αποτέλεσμα δεν άγγιξε οριακά τη στατιστική σημαντικότητα (95% CI: 0.716 - 1.079), αναδεικνύοντας όμως μια πολύ ευνοϊκή τάση.

4.5.3 Εντοπισμένος (Localized) έναντι Προχωρημένου (Advanced) Καρκίνου

Η διάκριση με βάση το κλινικό στάδιο κατά τη διάγνωση εξετάστηκε αποκλειστικά μέσω των δεδομένων της μελέτης του Er et al. (καθώς πρόκειται για μία μόνο μελέτη, δεν υφίσταται υπολογισμός ετερογένειας).

Τόσο για τον Εντοπισμένο καρκίνο (OR = 0.990, 95% CI: 0.932 - 1.052 στη συνεχή και OR = 0.990, 95% CI: 0.827 - 1.185 στην κατηγορική ανάλυση) όσο και για τον Προχωρημένο καρκίνο (OR = 1.000, 95% CI: 0.849 - 1.178 στη συνεχή και OR = 1.160, 95% CI: 0.726 - 1.854 στην κατηγορική), όλα τα ευρήματα ήταν στατιστικά μη σημαντικά, με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα. Πρακτικά, τα αποτελέσματα αγγίζουν τη μονάδα, υποδεικνύοντας απουσία προστατευτικής επίδρασης σε σχέση με το κλινικό στάδιο διάγνωσης της νόσου.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

Συζήτηση και Ερμηνεία Αποτελεσμάτων

5.1 Σύνοψη των Κυρίων Ευρημάτων

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση και μετα - ανάλυση συνέθεσε δεδομένα από 12 επιδημιολογικές μελέτες (με περισσότερους από 380.000 συμμετέχοντες). Η αξιολόγηση ανέδειξε ότι η συμμόρφωση με τις συστάσεις του World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR) αποτελεί κρίσιμο προστατευτικό παράγοντα, ωστόσο η επίδρασή της διαφέρει ριζικά ανάμεσα στους εξεταζόμενους τύπους καρκίνου:

1. Καρκίνος Παχέος Εντέρου: Καταγράφηκε ισχυρότατη προστατευτική επίδραση σε όλα τα μεικτά σύνολα πληθυσμού (άνδρες και γυναίκες). Στις κοόρτες, η σύγκριση υψηλής έναντι χαμηλής συμμόρφωσης (κατηγορική ανάλυση) έδειξε τεράστια μείωση κινδύνου κατά 53.2% (pooled HR = 0.468). Αντίστοιχα, οι μελέτες ασθενών-μαρτύρων κατέγραψαν εξίσου μεγάλη προστασία της τάξης του 40.9% (pooled OR = 0.591), επιβεβαιώνοντας τη σταθερότητα των συστάσεων.

2. Καρκίνος Προστάτη: Σε πλήρη αντίθεση με το παχύ έντερο, δεν διαπιστώθηκε καμία συσχέτιση της συμμόρφωσης με τον συνολικό κίνδυνο εμφάνισης της νόσου (τα αποτελέσματα άγγιζαν πρακτικά τη μονάδα). Ωστόσο, παρατηρήθηκε ευνοϊκή συσχέτιση με δείκτες χαμηλής ιστολογικής διαφοροποίησης (Gleason score ≥ 7), γεγονός που υποδηλώνει ότι η συμμόρφωση μπορεί να σχετίζεται περισσότερο με την πιθανότητα επιθετικής νόσου παρά με τη συνολική επίπτωση.

5.2 Συνολικά Δημογραφικά Χαρακτηριστικά και Ομαδοποίηση Πληθυσμών

Οι 12 μελέτες που συμπεριλήφθηκαν δεν αντιμετωπίστηκαν ως μεμονωμένες οντότητες, αλλά ομαδοποιήθηκαν βάσει των κλινικών τους χαρακτηριστικών, επιτρέποντας την εξαγωγή συμπερασμάτων για τη γενίκευση των ευρημάτων.

5.2.1 Ηλικιακή και Γεωγραφική Κατανομή

Το ηλικιακό προφίλ των συμμετεχόντων σε όλες τις μελέτες ήταν ομοιογενές ως προς την στόχευση, εστιάζοντας στη μέση και τρίτη ηλικία (άνω των 40 ή 50 ετών κατά την ένταξη), που αποτελεί την κύρια ομάδα κινδύνου για τους υπό εξέταση καρκίνους. Γεωγραφικά, οι μελέτες καλύπτουν τρεις ηπείρους:

- Βόρεια Αμερική (ΗΠΑ, Καναδάς): Περιλαμβάνονται οι μεγαλύτερες κοόρτες (VITAL, HPFS/NHS, Framingham), οι οποίες αντιπροσωπεύουν τον δυτικό πληθυσμό με υψηλά ποσοστά παχυσαρκίας και χρήσης συμπληρωμάτων.
- Ευρώπη (Ηνωμένο Βασίλειο, Γαλλία, Ιταλία, Ελβετία, Ισπανία): Καλύπτουν ένα ευρύ φάσμα διατροφικών προτύπων, από τη Μεσογειακή δίαιτα του Νότου έως τη Δυτική δίαιτα του Βορρά.
- Ασία (Νότια Κορέα) και Αφρική (Μαρόκο): Οι μελέτες HEXA και El Kinary et al., προσθέτουν την απαραίτητη ποικιλομορφία έθνους, επιτρέποντας τον έλεγχο των συστάσεων σε μη καυκάσιους πληθυσμούς.

5.2.2 Δημογραφικές Διαφοροποιήσεις Ανδρών και Γυναικών

Υπήρξε σαφής διαχωρισμός στα δημογραφικά χαρακτηριστικά μεταξύ των φύλων, γεγονός που επηρέασε τον σχεδιασμό της ανάλυσης:

- **Ανδρικός Πληθυσμός:** Οι μελέτες που εστίασαν σε άνδρες (HPFS, VITAL - Men, ProtecT) περιλάμβαναν άτομα με υψηλότερη επίπτωση καπνίσματος και κατανάλωσης αλκοόλ σε σχέση με τις γυναικείες κοόρτες. Επιπλέον, ειδικά για τον καρκίνο του προστάτη, οι πληθυσμοί διέφεραν ως προς την έκθεσή τους στο PSA screening (π.χ. συστηματικό screening στις ΗΠΑ vs ευκαιριακό στην Ευρώπη).
- **Γυναικείος Πληθυσμός:** Οι γυναικείες κοόρτες (NHS, UKWCS, VITAL - Women) χαρακτηρίζονταν από ειδικές δημογραφικές παραμέτρους που δεν υπάρχουν στους άνδρες, όπως η εμμηνόπαυση και κατάσταση. Επίσης, η μελέτη UK Women's Cohort Study εισήγαγε μια σημαντική δημογραφική υποομάδα γυναικών με χορτοφαγικές συνήθειες, διαφοροποιώντας το διατροφικό προφίλ από τον μέσο όρο.

5.3 Ερμηνεία και Σύγκριση Μεθοδολογιών

5.3.1 Μεθοδολογικές Αποκλίσεις και Στατιστική Ακρίβεια (Κοόρτες vs Ασθενών-μαρτύρων)

Η σύγκριση των μεγεθών επίδρασης ανάμεσα στους δύο μεθοδολογικούς σχεδιασμούς είναι εφικτή μόνο εκεί όπου εξετάστηκαν πανομοιότυπες πληθυσμιακές ομάδες. Συγκεκριμένα, εξετάζοντας το μεικτό σύνολο (άνδρες και γυναίκες μαζί) για τον συνολικό καρκίνο του παχέος εντέρου, η κατηγορική ανάλυση των κοορτών (Lavalette et al., 2018; Petimar et al., 2019) κατέγραψε εντονότερη προστασία (pooled HR = 0.468) σε σχέση με τη συνδυαστική μειωμένη πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου των μελετών ασθενών-μαρτύρων (pooled OR = 0.591, $I^2 = 35.1\%$, $p = 0.214 > 0.10$).

Μεγάλες κοόρτες (όπως της Petimar et al.) παρείχαν στενότερα διαστήματα εμπιστοσύνης (95% CI), αντανakλώντας μεγάλη στατιστική ακρίβεια. Αντίθετα,

μελέτες ασθενών-μαρτύρων με μικρότερα δείγματα (π.χ. El Kinany et al. , Turati et al.) εμφάνισαν συχνά πιο ακραία νούμερα προστασίας και πολύ ευρύτερα διαστήματα.

5.3.2 Το Φύλο ως Τροποποιητής Κινδύνου στον Καρκίνο του Παχέος Εντέρου

Η ανάλυση ανά φύλο (συγκρίνοντας δηλαδή τους άνδρες με τις γυναίκες μέσα στον ίδιο μεθοδολογικό σχεδιασμό) αποκάλυψε ότι οι άνδρες τείνουν να επωφελούνται περισσότερο από την τήρηση των συστάσεων. Για παράδειγμα, στη συνεχή ανάλυση των κοορτών, καταγράφηκε μείωση 14.9% στους άνδρες (pooled HR = 0.851) έναντι 7.5% στις γυναίκες (pooled HR = 0.925). Παρόμοια τάση, αν και μικρότερη, βρέθηκε και στις μελέτες ασθενών-μαρτύρων.

Το πιο ενδιαφέρον όμως είναι η ετερογένεια: στις γυναίκες δεν παρατηρήθηκε στατιστική ετερογένεια στα αποτελέσματα των κοορτών ($I^2 = 0\%$, $p = 0.429 > 0.10$), ενώ στους άνδρες υπήρξε σημαντική ετερογένεια ($I^2 = 67.9\%$, $p = 0.045 < 0.10$). Αυτή η διαφοροποίηση ενδέχεται να εξηγείται βιβλιογραφικά:

- **Διαφορές στη Σωματική Σύσταση:** Το ανδρικό σπλαχνικό λίπος είναι μεταβολικά πιο επιβλαβές και φλεγμονώδες από το γυναικείο υποδόριο λίπος (WCRF, 2018). Έτσι, η απώλεια αυτού του λίπους επιφέρει μεγαλύτερο και πιο άμεσο κλινικό όφελος στους άνδρες. Ωστόσο, επειδή ο ρυθμός απώλειας διαφέρει από πληθυσμό σε πληθυσμό, δικαιολογείται και η υψηλότερη ετερογένεια στα ανδρικά αποτελέσματα.
- **Ορμονική Προστασία:** Όπως σημειώνουν οι Romaguera et al. (2017) και Petimar et al. (2019), οι γυναίκες προστατεύονται σε έναν βαθμό από τα ενδογενή τους οιστρογόνα, τα οποία έχουν αντι - νεοπλασματική δράση. Εξαιτίας αυτής της φυσικής "ασπίδας", το επιπρόσθετο όφελος της διατροφής φαντάζει μικρότερο, αλλά είναι εξαιρετικά σταθερό και ομοιογενές ($I^2=0\%$).

5.3.3 Ανατομική Θέση: Κόλον, Ορθό και το Σφάλμα Ανάκλησης

Η αξιολόγηση ανά ανατομική θέση δεν επιτρέπει την άμεση σύγκριση μεταξύ μελετών κοορτών και ασθενών-μαρτύρων, διότι οι πληθυσμιακές τους ομάδες διέφεραν. Οι μεν κοόρτες ανέλυσαν τα δεδομένα τους ξεχωριστά ανά φύλο, ενώ οι μελέτες ασθενών-μαρτύρων έδωσαν δεδομένα για το μεικτό σύνολο (άνδρες και γυναίκες μαζί).

Εξετάζοντας συνεπώς κάθε σχεδιασμό ξεχωριστά, διαπιστώνονται τα εξής:

Οι μελέτες ασθενών-μαρτύρων (στο μεικτό σύνολο) ανέδειξαν μειωμένη πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου τόσο για το κόλον (pooled OR = 0.602) όσο και για το ορθό (pooled OR = 0.565, $p = 0.285$ ετερογένειας), με διαστήματα εμπιστοσύνης τα οποία δεν περιλάμβαναν τη μονάδα. Από την άλλη πλευρά, οι προοπτικές κοόρτες κατέγραψαν προστασία στο κόλον (π.χ. HR = 0.580. CL: 0.465 - 0.723 στους άνδρες), ωστόσο στον ορθό, παρόλο που εμφανίζεται μειωμένος κίνδυνος και για τους άνδρες (HR = 0.890. CL: 0.575 - 1.378) και για τις γυναίκες (pooled HR = 0.821, CL: 0.574 - 1.173), η στατιστική σημαντικότητα είναι περιορισμένη λόγω μεγάλων διαστημάτων εμπιστοσύνης.

Η διαφοροποίηση αυτή για το ορθό ενδέχεται να εξηγείται εν μέρει από το σφάλμα ανάκλησης που μπορεί να επηρεάζει τις μελέτες ασθενών-μαρτύρων (Romaguera et al., 2017). Οι ασθενείς, γνωρίζοντας ήδη τη διάγνωσή τους, είναι πιθανό να διαφοροποιούν την αναφορά της προηγούμενης διατροφής τους. Επειδή οι προοπτικές κοόρτες καταγράφουν την έκθεση πριν από τη διάγνωση, τα ευρήματά τους είναι πιθανόν λιγότερο επηρεασμένα από recall bias, χωρίς αυτό να αποκλείει άλλες μεθοδολογικές διαφορές (π.χ. ορισμοί έκθεσης/κατηγοριοποίηση). Βιολογικά, αυτή η απουσία προστασίας στο ορθό συνάδει με το WCRF (2018), το οποίο αναφέρει ότι οι φυτικές ίνες δρουν καθαριστικά στο κόλον. Στο ορθό, τα κόπρανα παραμένουν ελάχιστο χρόνο, οπότε ο βλεννογόνος προλαβαίνει να αλληλοεπιδράσει πολύ λιγότερο με τη διατροφή.

5.3.4 Προστάτης: Υπερδιάγνωση και Ιστολογικό Επίπεδο

Στον καρκίνο του προστάτη, η συνολική επίπτωση δεν εμφανίζει σταθερή προστατευτική συσχέτιση με τη συμμόρφωση στο σκορ WCRF/AICR, τόσο στις προοπτικές κοόρτες όσο και στις μελέτες ασθενών-μαρτύρων. Στις κοόρτες, η συνεχής ανάλυση δίνει μη στατιστικά σημαντική μείωση κινδύνου, HR = 0,956 με 95% ΔΕ: 0,865 - 1,056. Αντίστοιχα, στην κατηγορική ανάλυση, HR = 0,868 με 95% ΔΕ: 0,628 - 1,200. Στις μελέτες ασθενών-μαρτύρων, η συνολική εικόνα για την επίπτωση είναι παρόμοια: στη συνεχή ανάλυση η εκτίμηση παρουσιάζεται μη στατιστικά σημαντική, OR = 0,948 με 95% ΔΕ: 0,864 - 1,040, και στη κατηγορική OR = 0,962 με 95% ΔΕ: 0,842 - 1,098. Σε όλες τις περιπτώσεις τα διαστήματα εμπιστοσύνης περιλαμβάνουν την μονάδα και αυτό προκαλεί αβεβαιότητα όσον αφορά τη προστατευτική του συσχέτιση με τη συμμόρφωση στο σκορ, παρά τη φαινομενική τους μείωση κινδύνου και πιθανότητας εμφάνισης καρκίνου του προστάτη.

Η εικόνα διαφοροποιείται όταν η νόσος αναλύεται ως προς την ιστολογική διαφοροποίηση. Για τους επιθετικούς όγκους (Gleason ≥ 7), η συνεχής ανάλυση δείχνει ευνοϊκή κατεύθυνση και οριακά στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα, OR = 0,923 με 95% ΔΕ: 0,853 - 0,999. Αντίθετα, για τους λιγότερο επιθετικούς όγκους (Gleason < 7), η εκτίμηση δεν είναι στατιστικά σημαντική, OR = 0,976 με 95% ΔΕ: 0,834 - 1,143. Συνεπώς, τα δεδομένα είναι περισσότερο συμβατά με την υπόθεση ότι η συμμόρφωση στις συστάσεις ενδέχεται να σχετίζεται περισσότερο με την πιθανότητα επιθετικής νόσου παρά με τη συνολική επίπτωση, όπου “αναμειγνύονται” κλινικά επιθετικοί και λιγότερο επιθετικοί όγκοι.

Μία πιθανή ερμηνεία για τη μη σαφή εικόνα στη συνολική επίπτωση αφορά τον ρόλο του προσυμπτωματικού ελέγχου με PSA. Στη μελέτη ProtecT των Er et al. η διάγνωση προκύπτει σε πλαίσιο PSA - tested πληθυσμού, ενώ οι Guo et al. συζητούν ότι συμπεριφορές αναζήτησης φροντίδας υγείας και πρακτικές PSA screening μπορούν να επηρεάσουν το ποιος διαγιγνώσκεται. Σε περιβάλλοντα με συχνότερο έλεγχο είναι πιθανό να ανιχνεύονται περισσότεροι βραδέως εξελισσόμενοι και κλινικά λιγότερο σημαντικοί όγκοι. Όταν αυτές οι περιπτώσεις συμπεριλαμβάνονται μαζί με τις κλινικά σημαντικές, η εκτίμηση για τη συνολική επίπτωση μπορεί να μετακινείται προς τη μονάδα και να μην αναδεικνύεται καθαρή προστατευτική συσχέτιση.

Τέλος, στις υποομάδες βαρύτητας της νόσου στις κοόρτες, τα αποτελέσματα συνοδεύονται από μεγάλη αβεβαιότητα, καθώς τα διαστήματα εμπιστοσύνης είναι ευρεία και περιλαμβάνουν τη μονάδα, όπως για τον προχωρημένο καρκίνο HR = 1,530 με 95% ΔΕ: 0,908 - 2,577, για τον θανατηφόρο HR = 0,940 με 95% ΔΕ: 0,546 - 1,617 και για τον ολέθριο HR = 1,060 με 95% ΔΕ: 0,721 - 1,559. Αυτό σημαίνει ότι για αυτές τις εκβάσεις δεν μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα.

Συνολικά, η εικόνα για τον καρκίνο του προστάτη είναι ότι η συμμόρφωση στο σκορ WCRF/AICR δεν συνδέεται με σαφή τρόπο με τη συνολική επίπτωση, όμως ενδέχεται να παρουσιάζει ευνοϊκότερη συσχέτιση όταν η νόσος εξετάζεται ως προς την επιθετικότητα, ιδιαίτερα για Gleason score ≥ 7 .

5.4 Παρουσία Ετερογένειας

5.4.1 Υψηλή Ετερογένεια στο Καρκίνο του Παχέος Εντέρου

Στη συνεχή ανάλυση ασθενών – μαρτύρων (Romaguera et al., Turati et al.), για το καρκίνο του παχέος εντέρου για στο σύνολο ανδρών και γυναικών, παρατηρήθηκε υψηλή και στατιστικά σημαντική ετερογένεια ($I^2 = 75,5\%$, $p = 0,043$), γεγονός που υποδηλώνει ότι οι δύο μελέτες δεν δίνουν παρόμοια εκτίμηση ανά αύξηση του σκορ. Η διαφοροποίηση αυτή ενδέχεται να σχετίζεται με μεθοδολογικές διαφορές, όπως η προέλευση των μαρτύρων (population - based έναντι hospital - based), η σύνθεση και η κλίμακα του σκορ (0 - 6 έναντι 0 - 7), καθώς και διαφορές στη μέτρηση της έκθεσης και στις μεταβλητές προσαρμογής. Επιπλέον, επειδή η μετα - ανάλυση βασίζεται σε δύο μελέτες, η εκτίμηση της ετερογένειας είναι πιο ασταθής και τα ευρήματα ερμηνεύονται με επιφύλαξη.

5.4.2 Υψηλή Ετερογένεια στο Καρκίνο του Προστάτη

Στη συνεχή ανάλυση κοόρτης για το καρκίνο του προστάτη, παρατηρήθηκε μέτρια ετερογένεια ($I^2 = 48,6\%$), χωρίς όμως στατιστικά σημαντική ένδειξη με βάση το Q test ($p = 0,143$). Αντίθετα, στην κατηγορική ανάλυση η ετερογένεια ήταν πολύ υψηλή και στατιστικά σημαντική ($I^2 = 79,8\%$, $p = 0,007$), γεγονός που υποδηλώνει ότι οι επιμέρους μελέτες δεν δίνουν ομοιόμορφες εκτιμήσεις. Η διαφορά αυτή μπορεί να σχετίζεται με το ότι στην κατηγορική ανάλυση οι ορισμοί των κατηγοριών “υψηλής” και “χαμηλής” συμμόρφωσης δεν είναι ταυτόσημοι μεταξύ των μελετών (π.χ. διαφορετικές κατηγοριοποιήσεις και διαφορετικό εύρος σκορ), καθώς και με διαφοροποιήσεις στον πληθυσμό και στις πρακτικές screening. Δεδομένου ότι ο αριθμός των μελετών είναι μικρός, τα ευρήματα ερμηνεύονται με επιφύλαξη.

5.4.3 Πιθανές Πηγές Ετερογένειας

Οι πιο πιθανές πηγές της ετερογένειας πιθανώς οφείλονται στις εξής κατηγορίες:

- **Γεωγραφική Περιοχή και Βασική Διατροφική Κουλτούρα:** Η ανάλυση περιέλαβε μελέτες από εντελώς διαφορετικά γεωγραφικά και πολιτισμικά περιβάλλοντα. Για παράδειγμα, η βασική διατροφή και ο τρόπος ζωής στις κοόρτες των ΗΠΑ (π.χ. Petimar et al., Hastert et al. - Western diet) διαφέρει ριζικά από τους Ευρωπαϊκούς πληθυσμούς (π.χ. Romaguera et al. - Μεσογειακά/Ευρωπαϊκά πρότυπα), τους Ασιατικούς (π.χ. HEXA cohort) ή τους πληθυσμούς της Βόρειας Αφρικής (El Kinany et al. στο Μαρόκο).
- **Ανατομική Θέση και Κλινικός Φαινότυπος της Νόσου:** Όπως καταγράφηκε και κατά την εξαγωγή των δεδομένων, η επίδραση της συμμόρφωσης δεν είναι ομοιόμορφη. Στον καρκίνο του παχέος εντέρου, παρατηρήθηκε ετερογένεια στα αποτελέσματα μεταξύ του δεξιού/αριστερού κόλου και του ορθού (πιθανώς λόγω διαφορετικού μικροβιώματος). Αντίστοιχα, στον προστάτη, η ετερογένεια προέκυψε από τη μίξη περιπτώσεων χαμηλής κακοήθειας (Gleason < 7) με άκρως επιθετικούς/θανατηφόρους όγκους, οι οποίοι έχουν διαφορετική αιτιοπαθογένεια.
- **Υπολογισμός του σκορ συμμόρφωσης:** Πιθανή πηγή ετερογένειας αποτελεί ο διαφορετικός τρόπος κατασκευής και υπολογισμού του WCRF/AICR σκορ μεταξύ μελετών, καθώς δεν εφαρμόζεται πάντα η ίδια έκδοση και η ίδια αυστηρότητα κριτηρίων (π.χ. έκδοση 2007 έναντι 2018). Επιπλέον, η καταγραφή της διατροφικής πρόσληψης βασίζεται σε διαφορετικά Ερωτηματολόγια Συχνότητας Κατανάλωσης (FFQ), τα οποία μπορεί να διαφέρουν μεταξύ χωρών ως προς τη δομή, τη λίστα τροφίμων, τις μερίδες και τη στάθμιση. Αυτές οι διαφορές μπορούν να οδηγήσουν σε διαφορετική ταξινόμηση των συμμετεχόντων ως προς τη συμμόρφωση, ακόμη κι όταν ο δείκτης αναφέρεται με το ίδιο όνομα.
- **Κατηγοριοποίηση συμμόρφωσης:** Στις κατηγορικές αναλύσεις, η ετερογένεια μπορεί να ενισχύεται επειδή η σύγκριση “υψηλή έναντι χαμηλής συμμόρφωσης” δεν αντιστοιχεί στο ίδιο εύρος σκορ σε όλες τις μελέτες. Σε ορισμένες, η “υψηλή” κατηγορία μπορεί να είναι το ανώτερο τεταρτημόριο (Q4) έναντι του κατώτερου (Q1), σε άλλες το ανώτερο πεντημόριο (Q5) έναντι του κατώτερου, ενώ αλλού χρησιμοποιούνται τριτημόρια (Q3 έναντι Q1). Έτσι, η “απόσταση” μεταξύ των ομάδων που συγκρίνονται διαφέρει, όπως και το ποια επίπεδα συμμόρφωσης περιλαμβάνονται σε κάθε κατηγορία, με αποτέλεσμα οι κατηγορικές εκτιμήσεις να μην είναι πλήρως ισοδύναμες μεταξύ μελετών και να αυξάνεται η ασυνέπεια των αποτελεσμάτων στη μετα - ανάλυση.

5.5 Πλεονεκτήματα και Περιορισμοί

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση και μετα - ανάλυση χαρακτηρίζεται από σημαντικά μεθοδολογικά πλεονεκτήματα, αλλά καλείται να διαχειριστεί και συγκεκριμένους περιορισμούς που προκύπτουν από τη φύση των πρωτογενών δεδομένων.

5.5.1 Πλεονεκτήματα

- **Μεγάλο Μέγεθος Δείγματος:** Με την ενσωμάτωση περισσότερων από 380.000 συμμετεχόντων, η μελέτη μας διαθέτει τεράστια στατιστική ισχύ. Αυτό μας επιτρέπει να εξάγουμε εξαιρετικά ασφαλή και αξιόπιστα συμπεράσματα, ελαχιστοποιώντας την πιθανότητα τα ευρήματά μας να οφείλονται στην τύχη.
- **Λεπτομερής Ανάλυση σε Υπο-ομάδες:** Σε αντίθεση με παλαιότερες μελέτες που εξέταζαν τον "καρκίνο" γενικά, εμείς "σπάσαμε" τα δεδομένα σε πολύ συγκεκριμένες υπο - ομάδες (φύλο, κόλον/ορθό, επιθετικοί/λανθάνοντες όγκοι). Αυτή η προσέγγιση ήταν κομβική, καθώς αποκάλυψε κλινικά μοτίβα που αλλιώς θα παρέμεναν κρυμμένα (όπως π.χ. η στοχευμένη προστασία αποκλειστικά στους επιθετικούς όγκους του προστάτη).
- **Παγκόσμια Αντιπροσωπευτικότητα:** Συμπεριλάβαμε δεδομένα από μελέτες που διεξήχθησαν σε εντελώς διαφορετικούς πληθυσμούς (ΗΠΑ, Ευρώπη, Ασία, Αφρική). Το γεγονός ότι οι συστάσεις δρουν προστατευτικά σε τόσο διαφορετικές κουλτούρες, υποδεικνύει ότι τα ευρήματά μας έχουν παγκόσμια ισχύ και δεν περιορίζονται μόνο στον δυτικό τρόπο ζωής.
- **Συνδυασμός Διαφορετικών Μεθοδολογιών:** Η ταυτόχρονη εξέταση προοπτικών κοορτών και ασθενών μαρτύρων μας έδωσε το πλεονέκτημα να συγκρίνουμε τα αποτελέσματά τους και να εντοπίσουμε μεθοδολογικές αδυναμίες, όπως το σφάλμα ανάκλησης.
- **Χρήση ενός Παγκόσμιου Εργαλείου:** Η μελέτη δεν αξιολόγησε τυχαίες διατροφικές συνήθειες, αλλά βασίστηκε στο επίσημο σύστημα βαθμολόγησης του WCRF/AICR. Επομένως, τα αποτελέσματά μας μπορούν να μεταφραστούν άμεσα σε πρακτικές οδηγίες Δημόσιας Υγείας.

5.5.2 Περιορισμοί

Παρά την ισχύ της, η έρευνά μας κλήθηκε να αντιμετωπίσει αναπόφευκτα προβλήματα και εγγενείς αδυναμίες των επιδημιολογικών δεδομένων:

- **Σφάλματα Μνήμης και Ερωτηματολόγια:** Ο τρόπος συλλογής των διατροφικών δεδομένων σε όλες τις μελέτες έγινε μέσω ερωτηματολογίων (FFQs). Αυτό σημαίνει ότι εξαρτόμαστε από τη μνήμη των συμμετεχόντων, οι οποίοι συχνά υποεκτιμούν τις "κακές" τροφές που καταναλώνουν. Το πρόβλημα αυτό (σφάλμα ανάκλησης / recall bias) γίνεται ακόμα πιο έντονο στις μελέτες

ασθενών-μαρτύρων, όπου οι ασθενείς, έχοντας ήδη διαγνωστεί, τείνουν να θυμούνται το διατροφικό τους παρελθόν ως πολύ χειρότερο από ό,τι πραγματικά ήταν.

- **Περιορισμένη Στατιστική Ισχύς σε Επιμέρους Αναλύσεις:** Παρότι το συνολικό δείγμα της μετα - ανάλυσης είναι τεράστιο, ορισμένες εξειδικευμένες υπο-αναλύσεις βασίστηκαν αναγκαστικά σε μόλις 1 ή 2 πρωτογενείς μελέτες, λόγω έλλειψης διαθέσιμων, διαχωρισμένων δεδομένων στην υπάρχουσα βιβλιογραφία. Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η αξιολόγηση της επίδρασης της διατροφής στα διαφορετικά κλινικά στάδια του καρκίνου του προστάτη (εντοπισμένος έναντι προχωρημένου). Τα ευρήματα αυτά, αν και εξαιρετικά πολύτιμα για την κατανόηση της φυσικής ιστορίας της νόσου, πρέπει να ερμηνεύονται με τη δέουσα προσοχή και επιφύλαξη. Ο μικρός αριθμός μελετών σε αυτές τις περιπτώσεις συνεπάγεται περιορισμένη στατιστική ισχύ και ευρύτερα διαστήματα εμπιστοσύνης, αυξάνοντας την αβεβαιότητα της τελικής εκτίμησης
- **Διαφορές στον Υπολογισμό του Σκορ:** Συναντήσαμε μεγάλη ανομοιογένεια στον τρόπο που η κάθε μελέτη υπολόγιζε το WCRF σκορ. Άλλες μελέτες βασίστηκαν στις παλιές οδηγίες του 2007 και άλλες στις αναθεωρημένες του 2018. Επίσης, το "άριστα" της βαθμολογίας διέφερε (σε κάποιες ήταν το 6, σε άλλες το 7 ή το 8). Αν και έγινε στατιστική εναρμόνιση, αυτό παραμένει μια πηγή ετερογένειας στα αποτελέσματά μας.
- **Ασυμφωνία στις Ομάδες Σύγκρισης:** Στην κατηγορική ανάλυση, συγκρίναμε όσους είχαν τη μεγαλύτερη συμμόρφωση με όσους είχαν τη μικρότερη. Ωστόσο, οι πρωτογενείς μελέτες δεν χώριζαν τον πληθυσμό με τον ίδιο τρόπο: κάποιες χώριζαν το δείγμα στα τρία (tertiles), άλλες στα τέσσερα (quartiles) και άλλες στα πέντε (quintiles). Στατιστικά, το να συγκρίνεις το κορυφαίο 33% μιας μελέτης με το κορυφαίο 20% μιας άλλης, δημιουργεί έναν αναπόφευκτο μεθοδολογικό "θόρυβο".
- **Ελλείψεις Δεδομένων σε Υπο-ομάδες:** Δεν είχαν όλες οι πρωτογενείς μελέτες τόσο αναλυτικά δεδομένα όσο θα θέλαμε. Για παράδειγμα, κάποιες μελέτες έδιναν αποτελέσματα συνολικά για τον καρκίνο του κόλον και του ορθού, χωρίς να τα διαχωρίζουν. Αντίστοιχα, το σημαντικό εύρημα για τη (μηδενική) επίδραση της διατροφής στα κλινικά στάδια του προστάτη βασίστηκε αναγκαστικά σε δεδομένα μίας μόνο μελέτης (Er et al.), γεγονός που περιορίζει λίγο τη δυναμική του.
- **Απουσία Αξιολόγησης Κινδύνου Μεροληψίας:** Στο πλαίσιο της παρούσας ανασκόπησης δεν πραγματοποιήθηκε τυπική αξιολόγηση του κινδύνου μεροληψίας και της μεθοδολογικής ποιότητας των επιμέρους ερευνών (π.χ. μέσω χρήσης εργαλείων όπως η κλίμακα Newcastle-Ottawa). Επομένως, δεν μπορούμε να αποκλείσουμε το ενδεχόμενο τα συγκεντρωτικά μας αποτελέσματα να επηρεάζονται εν μέρει από επιδημιολογικές μελέτες χαμηλότερης ποιότητας. Ωστόσο, η ένταξη peer - reviewed άρθρων βελτιώνει τη βασική ποιότητα αναφοράς, αλλά δεν υποκαθιστά τυποποιημένη αξιολόγηση κινδύνου μεροληψίας.

5.6 Συμπεράσματα και Προτάσεις

- **Κλινικά Συμπεράσματα:** Τα ευρήματα συνηγορούν ότι η υψηλότερη συμμόρφωση στις συστάσεις WCRF/AICR συσχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου παχέος εντέρου. Για τον καρκίνο του προστάτη, δεν προκύπτει σαφής συσχέτιση με τη συνολική επίπτωση, ωστόσο παρατηρείται ένδειξη ευνοϊκής συσχέτισης ως προς την χαμηλή ιστολογική διαφοροποίηση της νόσου. Τα συμπεράσματα πρέπει να ερμηνεύονται με επιφύλαξη λόγω του σχεδιασμού παρατήρησης και της αβεβαιότητας που αποτυπώνεται στα διαστήματα εμπιστοσύνης.
- **Προτάσεις:** Σε κλινικό επίπεδο, η καλύτερη τήρηση των συστάσεων του WCRF/AICR θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως μια επιπλέον στρατηγική υποστήριξης για τους ασθενείς (π.χ. κατά τη διάρκεια της ενεργού παρακολούθησης), χωρίς όμως να αντικαθιστά τις καθιερωμένες ιατρικές πρακτικές. Παράλληλα, χρειάζονται περισσότερες μελέτες, ιδανικά παρεμβατικές, ώστε να υπάρξουν πιο ισχυρά στοιχεία για τη σχέση αυτή και τη τεκμηρίωση.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ (REFERENCES)

1. **Arnold M**, Sierra MS, Laversanne M, et al. Global patterns and trends in colorectal cancer (CRC). *Gut*. 2017;66(4):683-691.
2. **Bray F**, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68:394-424.
3. **Breedveld-Peters JJL**, Koole JL, Muller-Schulte E, et al. Associations of the dietary World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR) recommendations with patient-reported outcomes in colorectal cancer survivors 2–10 years post-diagnosis: a cross-sectional analysis. *Br J Nutr*. 2021;125:1144-1153.
4. **Byrne S**, Boyle T, Ahmed M, et al. Lifestyle, genetic risk and incidence of cancer: a prospective cohort study of 13 cancer types. *Int J Epidemiol*. 2023;52:817-826.
5. **Downer MK**, Kenfield SA, Stampfer MJ, et al. Alcohol intake and risk of lethal prostate cancer in the health professionals follow-up study. *J Clin Oncol*. 2019;37:1499.
6. **El Kinany K**, Huybrechts I, Kampman E, et al. Adherence to the World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research recommendations and colorectal cancer risk in Morocco: a ασθενών-μαρτύρων study. *J Gastrointest Oncol*. 2018;9:1168-1178.
7. **Epstein JI**, Egevad L, Amin MB, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(2):244-252.
8. **Er V**, Lane JA, Martin RM, et al. Adherence to dietary and lifestyle recommendations and prostate cancer risk in the Prostate Testing for Cancer and Treatment (ProtecT) trial. *Cancer Causes Control*. 2014;25:971-988.
9. **Fiolet T**, Srouf B, Sellem L, et al. Consumption of ultra-processed foods and cancer risk: Results from NutriNet-Sante prospective cohort. *BMJ*. 2018;360:k322.
10. **Gallagher EJ**, LeRoith D. Obesity and Diabetes: The Increased Risk of Cancer and Cancer-Related Mortality. *Physiol Rev*. 2015;95(3):727-748.
11. **Guo F**, McGee EE, Chiu YH, et al. Evaluating recommendation-based dietary and physical activity strategies for prostate cancer prevention: a target trial emulation in the Health Professionals Follow-up Study. *Am J Epidemiol*. 2024;kwae184.
12. **Guo Y**, Sallis JF, Berrigan D, et al. Abbreviated σκοπ to assess adherence to the 2018 WCRF/AICR cancer prevention recommendations and risk of cancer in the UK Biobank. *Cancer Epidemiol*. 2020;66:101712.
13. **Hanahan D**, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-674.

14. **Harris HR**, Bergkvist L, Wolk A. Adherence to the WCRF/AICR guidelines for cancer prevention and risk of cancer: prospective cohort studies of men and women. *Cancer Causes Control*. 2014;25:541–552.
15. **Hastert TA**, White E. Association between the 2007 WCRF/AICR cancer prevention recommendations and risk of colorectal cancer in the VITAL cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016;25:1347-1359.
16. **Hugosson J**, Roobol MJ, Månsson M, et al. A 16-yr follow-up of the European randomized study of screening for prostate cancer. *Eur Urol*. 2019;76:43-51.
17. **Islami F**, Goding Sauer A, Miller KD, et al. Proportion and number of cancer cases and deaths attributable to potentially modifiable risk factors in the United States. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(1):31-54.
18. **Jones P**, Cade JE, Evans CEL, et al. Adherence to the World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research cancer prevention recommendations and colorectal cancer risk in the UK Women's Cohort Study. *Br J Cancer*. 2017;117:152-159.
19. **Kapiteijn E**, Liefers GJ, Los LC, et al. Mechanisms of oncogenesis in colon versus rectal cancer. *J Pathol*. 2001;195:171-178.
20. **Larsson SC**, Wolk A. Obesity and colon and rectal cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr*. 2007;86:556-565.
21. **Lavalette C**, Adjibade M, Srouf B, et al. Cancer-Specific and General Nutritional Expos and Cancer Risk: Results from the Prospective NutriNet-Santé Cohort. *Cancer Res*. 2018;78:4427-4435.
22. **Lavalette C**, Touvier M, Kesse-Guyot E, et al. Adherence to the 2018 World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research cancer prevention recommendations and cancer risk: results from the NutriNet-Santé cohort. *Nutrients*. 2020;12:1155.
23. **Lee J**, Shin A, Oh JH, et al. Association between the 2018 WCRF/AICR cancer prevention recommendations and cancer risk: findings from the HEXA study. *Nutrients*. 2020;12:2019.
24. **Lee J**, Shin A, Shin WK, et al. Adherence to the World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research and Korean Cancer Prevention Guidelines and cancer risk: a prospective cohort study from the Health Examinees-Gem study. *Epidemiol Health*. 2023;45:e2023070.
25. **Makarem N**, Lin Y, Bandera EV, et al. Concordance with World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR) guidelines for cancer prevention and obesity-related cancer risk in the Framingham Offspring cohort (1991-2008). *Cancer Causes Control*. 2015;26:277-286.
26. **Mesquita LA**, Weyerbacher LF, Schwartzmann G, Gerchman F. Obesity, diabetes, and cancer: epidemiology, pathophysiology, and potential interventions. *Arch Endocrinol Metab*. 2023;67(6):e000647.
27. **Olmedo-Requena R**, González-Donquiles C, Dávila-Batista V, et al. Adherence to World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research recommendations and prostate cancer risk. *Cancers (Basel)*. 2020;12:2809.

28. **Petimar J**, Smith-Warner SA, Rosner B, et al. Adherence to the 2018 World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research recommendations for cancer prevention and risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2019;28:660-667.
29. **Pischon T**, Boeing H, Weikert S, et al. Body size and risk of prostate cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17:3252-61.
30. **Potosky AL**, Miller BA, Albertsen PC, et al. The role of increasing detection in the rising incidence of prostate cancer. *JAMA.* 1995;273:548-552.
31. **Rawla P**. Epidemiology of Prostate Cancer. *World J Oncol.* 2019;10(2):63-89.
32. **Romaguera D**, Vergnaud AC, Peeters PH, et al. Is adherence to the World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research cancer prevention recommendations associated with the risk of cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort? *Am J Clin Nutr.* 2012;96:150-163.
33. **Romaguera D**, Gracia-Lavedan E, Molinuevo A, et al. Adherence to nutrition-based cancer prevention guidelines and breast, prostate and colorectal cancer risk in the MCC-Spain ασθενών-μαρτύρων study. *Int J Cancer.* 2017;141:83-93.
34. **Shams-White MM**, Brockton NT, Mitrou P, et al. Operationalizing the 2018 World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR) Cancer Prevention Recommendations: A Standardized Scoring System. *Nutrients.* 2019;11(7):1572.
35. **Sung H**, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249.
36. **Turati F**, Dalmartello M, Bravi F, et al. Adherence to the World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research recommendations and colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2017;26:1471-1478.
37. **van Zutphen M**, van Duijnhoven FJB, Wesselink E, et al. Identification of lifestyle behaviors associated with recurrence and survival in colorectal cancer patients using random survival forests. *Cancers (Basel).* 2021;13:2442.
38. **van Zutphen M**, Verkaar AJCF, van Duijnhoven FJB, et al. Early-life anthropometry and colorectal cancer risk in adulthood: Global Cancer Update Programme (CUP Global) systematic literature review and meta-analysis of prospective studies. *Int J Cancer.* 2025 (Accepted Author Manuscript). doi:10.1002/ijc.35461.
39. **World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research.** *Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Second Expert Report.* Washington, DC: AICR; 2007.
40. **World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research.** *Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: a Global Perspective.*

Continuous Update Project Expert Report 2018. London: WCRF International; 2018.

41. **Wu K**, Spiegelman D, Hou T, et al. Associations between unprocessed red and processed meat, poultry, seafood and egg intake and the risk of prostate cancer: a pooled analysis of 15 prospective cohort studies. *Int J Cancer*. 2016;138:2368-82.