

©Borgis

*Paweł Jaworski, Artur Binda, Wiesław Tarnowski

Wpływ otyłości na rozwój choroby nowotworowej

Obesity and the risk of developing cancer

Klinika Chirurgii Ogólnej, Onkologicznej i Przewodu Pokarmowego, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Wiesław Tarnowski

Słowa kluczowe

otyłość, nowotwór, rak

Key words

obesity, cancer, carcinoma

Streszczenie

Choroba nowotworowa ma, w znaczeniu społecznym i zdrowotnym, ogromny wpływ na społeczeństwa na całym świecie. Szacuje się, że w 2015 roku w Stanach Zjednoczonych zostanie zdiagnozowanych 1 658 370 nowych przypadków raka, a 589 430 osób umrze z tego powodu. Również w naszym kraju choroba nowotworowa stanowi jedną z najczęstszych przyczyn zgonów. W Polsce do najczęściej występujących nowotworów u mężczyzn należą nowotwory płuca, następnie: rak gruczołu krokowego, rak jelita grubego oraz rak pęcherza moczowego. U kobiet na pierwszym miejscu od wielu lat znajduje się rak piersi, w dalszej kolejności: nowotwory jelita grubego, rak płuca oraz narządu rodowego. W 2010 roku liczba zachorowań na nowotwory w naszym kraju wyniosła 140,5 tys., prawie równomiernie rozkładając się w populacji kobiet i mężczyzn. Nadwaga i otyłość zwiększają, poza nowotworem żołądka i płuc, ryzyko rozwoju najczęściej występujących nowotworów. Biorąc pod uwagę wzrost częstości występowania otyłości na całym świecie, konieczne jest jak najszybsze zbadanie mechanizmów łączących otyłość i nowotwory oraz opracowanie strategii zapobiegania obu tym patologiom. Jednym ze sposobów na zmniejszenie ryzyka wystąpienia nowotworów jest profilaktyka otyłości, czyli zapobieganie jednemu z czynników kancerogennych, na który mamy realny wpływ.

Summary

Cancer has, in social and health terms, a huge impact on society worldwide. It is estimated that in 2015 in the United States, 1,658,370 new cases of cancer will be diagnosed and 589,430 people will die because of it. In our country, cancer is also one of the leading causes of death. In Poland, the most common cancers in men are lung cancers, followed by prostate cancers, colon cancers and gallbladder tumors. In the case of women, breast cancer has taken the first place for many years, followed by colorectal cancers, lung cancer and cancers of genital tract. In 2010 the number of cancers in our country amounted to 140,500, almost evenly spread in the population of women and men. Overweight and obesity increase, except for stomach and lung cancer (especially in former and current smokers), the risk of developing common cancers. Given the high prevalence of obesity worldwide, it is necessary to investigate the mechanisms linking obesity and cancer as soon as possible and to develop strategies to prevent both of these pathologies. One way to reduce the risk of cancer is prevention of obesity, which is one of the carcinogens, which we can really influence.

Adres/address:

*Paweł Jaworski
Klinika Chirurgii Ogólnej, Onkologicznej
i Przewodu Pokarmowego CMKP
SPSK im. prof. W. Orłowskiego
ul. Czerniakowska 231, 00-416 Warszawa
tel. +48 (22) 621-71-73, +48 (22) 584-11-36
pawel.jaworski@wp.eu

WSTĘP

Choroba nowotworowa ma, w znaczeniu społecznym i zdrowotnym, ogromny wpływ na społeczeństwa na całym świecie. Szacuje się, że w 2015 roku w Stanach Zjednoczonych zostanie zdiagnozowanych 1 658 370 nowych przypadków raka, a 589 430 osób umrze z tego powodu (1). Prognozuje się, że najczęstszymi zdiagnozowanymi nowotworami w 2015 roku będą: rak sutka, rak płuc i oskrzeli, rak gruczołu krokowego, rak okrężnicy i odbytnicy, rak pęcherza moczowego, czerniak skóry, chłoniak nieziarniczy, rak tarczycy, nerki i miedniczki nerkowej, rak endometrium, białaczka szpikowa i rak trzustki. Liczba nowych przy-

padków zachorowań na raka wynosi 454,8/100 tys. mężczyzn i kobiet rocznie, a liczba zgonów z powodu nowotworów to 171,2/100 tys. mężczyzn i kobiet rocznie. Umieralność z powodu raka jest wyższa wśród mężczyzn niż kobiet (207,9 vs. 145,4/100 tys.), przy czym najwyższa jest wśród afroamerykańskich mężczyzn (261,5/100 tys.), a najniższa u mieszkańców Azji/wysp Pacyfiku (91,2/100 tys.). Prawie 4 na 10 (39,6%) mieszkańców globu na pewnym etapie swojego życia stanie się pacjentami z powodu rozpoznania nowotworu. W 2014 roku wśród dzieci i młodzieży w wieku do 19. roku życia zdiagnozowano nowotwór u 15 780 osób, a 1960 pacjentów zmarło z tego powodu.

Koszty związane z opieką nad pacjentami z rozpoznaną chorobą nowotworową w Stanach Zjednoczonych wyniosły prawie 12 mld dolarów w 2010 roku i mogą sięgnąć 156 mld dolarów w 2020 roku (1).

W Polsce, w latach 1980-2010 liczba zachorowań na nowotwory wzrosła dwukrotnie (2). W 2010 roku wyniosła 140,5 tys. zachorowań, prawie równomiernie rozkładając się w populacji kobiet i mężczyzn (70,5 tys. kobiet, 70 tys. mężczyzn). Na pierwszym miejscu najczęściej występujących nowotworów u mężczyzn były nowotwory płuca (20%), następnie: rak gruczołu krokowego (13%), jelita grubego (12%) oraz pęcherza moczowego (7%). U kobiet na pierwszym miejscu od wielu lat znajduje się rak piersi (20%), w dalszej kolejności: nowotwory jelita grubego (10%), rak płuca (9%), trzonu macicy (7%) i jajnika (5%). Roczne wskaźniki przeżyć (na podstawie danych z lat 2010-2012) wyniosły 54,9% u mężczyzn i 70,4% u kobiet. Porównując lata 2000-2002 i 2003-2005, przeżycia 5-letnie wzrosły u mężczyzn z 32,9 do 37,3%, natomiast u kobiet z 51,2 do 53,5%. W latach 1960-2010 liczba zgonów na nowotwory złośliwe wzrosła prawie 2,4-krotnie, osiągając w 2010 roku poziom 93 tys. (41 tys. mężczyzn i 52 tys. kobiet). Większość zgonów (ponad 3/4) wystąpiła po 60. roku życia (2).

Sposób, w jaki nadwaga lub otyłość mogą wpływać na rozwój choroby nowotworowej, jest bardzo złożony (2). Na mechanizmy te składają się: produkcja estrogenu – jego wysoki poziom skorelowany jest ze zwiększonym występowaniem ryzyka nowotworów hormonozależnych (raka piersi, trzonu macicy), większy poziom insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF) – wzrost występowania raka wątroby, chłoniaków niezłośliwych (u mężczyzn), raka okrężnicy i pęcherza moczowego (u kobiet), wzrost produkcji adipokin, regulujących wzrost komórek i procesy zapalne, a także zmieniona odpowiedź immunologiczna i stres oksydacyjny (2).

OTYŁOŚĆ A NOWOTWORY PŁUC

Nowotwór płuc jest jednym z najczęściej diagnozowanych nowotworów zarówno na świecie, jak i w Polsce (1. miejsce wśród mężczyzn, 3. wśród kobiet). Jest także najczęstszym powodem zgonów wśród mężczyzn (2). Za główną przyczynę powstawania raka płuc uznaje się palenie papierosów, wśród pozostałych czynników znajdują się: ekspozycja na azbest, radon, niskie spożycie warzyw i owoców w diecie (3). Otyłość jest silnym czynnikiem ryzyka rozwoju raka okrężnicy, raka piersi u kobiet po menopauzie, trzonu macicy, nerki, a także żołądka, trzustki, pęcherzyka żółciowego i wątroby. Jednak u osób z wyższym wskaźnikiem masy ciała (BMI) obserwowano dotychczas niższe ryzyko rozwoju raka płuc (4).

Czy otyłość może być czynnikiem zapobiegawczym rozwoju raka płuc?

Yang i wsp. przeanalizowali wszystkie doniesienia z baz EMBASE i PubMed z lat 1966-2010 na temat związku otyłości z rakiem płuc (5). Ryzyko rozwoju raka płuc oceniono w grupach pacjentów z nadwagą (BMI

25-29,9 kg/m²) i otyłością (BMI ≥ 30 kg/m²). Dane chorych z tych dwóch grup porównano z danymi pacjentów z prawidłową masą ciała (BMI 18,5-24,9 kg/m²). Dodatkowo utworzono pojęcie „nadmiernej masy ciała”: do tej grupy włączono pacjentów z nadwagą i otyłością (BMI ≥ 25 kg/m²). Przeanalizowano 20 badań kohortowych i 11 kliniczno-kontrolnych (7 badań populacyjnych i 4 szpitalne). Metaanaliza potwierdziła ujemną korelację wyższego BMI z ryzykiem rozwoju raka płuc. Ryzyko względne (RR) rozwoju raka płuc dla poszczególnych grup pacjentów kształtowało się w następujący sposób: nadwaga – RR = 0,74; otyłość – RR = 0,71; nadmierna masa ciała – RR = 0,79. Powyższa zależność wystąpiła zarówno w badaniach kohortowych (nadwaga – RR = 0,78; otyłość – RR = 0,80; nadmierna masa ciała – RR = 0,78), jak i kliniczno-kontrolnych (nadwaga – RR = 0,68; otyłość – RR = 0,56; nadmierna masa ciała – RR = 0,65). Nie zaobserwowano różnic statystycznych w występowaniu raka płuc u otyłych kobiet i mężczyzn ani różnic w zależności od rasy (Azjaci vs. nie-Azjaci). Taki sam związek stwierdzono u obecnych (RR = 0,63) i byłych palaczy (RR = 0,73). U osób niepalących ryzyko względne rozwoju raka płuc było nieco wyższe niż u byłych i obecnych palaczy, ale w dalszym ciągu niższe niż w przypadku osób z prawidłową masą ciała (RR = 0,83). Przedstawione analizy wykazały także niższe ryzyko zachorowania na raka płaskonabłonkowego (RR = 0,68) i gruczolakoraka (RR = 0,79) u osób z nadmierną masą ciała. Podsumowując wyniki tej metaanalizy, autorzy podkreślili, że nadwaga i otyłość są czynnikami ochronnymi raka płuc, szczególnie u obecnych i byłych palaczy. Zwracają również uwagę na to, że biologiczny mechanizm leżący u podstaw tego zjawiska nie jest jasny (5).

OTYŁOŚĆ A RAK WĄTROBY

Chen i wsp. przeanalizowali 25 337 przypadków pierwotnego raka wątroby oraz związek otyłości z ryzykiem wystąpienia tego nowotworu (6). Zauważyli, że zarówno nadmierna masa ciała (EBW), tzn. nadwaga i otyłość ujęte razem (BMI ≥ 25 kg/m²), jak i otyłość są powiązane z istotnym statystycznie wzrostem sumarycznego ryzyka względnego (SRR) zachorowania na pierwotnego raka wątroby (EBW: SRR 1,48; otyłość: SRR 1,83). Analiza wykazała, że ryzyko było niezależne od lokalizacji geograficznej, spożycia alkoholu, cukrzycy oraz przebycia wirusowego zapalenia wątroby typu B w wywiadach. Otyli mężczyźni mieli wyższe ryzyko zachorowania na pierwotnego raka wątroby niż otyłe kobiety (mężczyźni: SRR = 1,91; kobiety: SRR = 1,55). Wyższe ryzyko w porównaniu do ogólnej populacji występowało także u osób z nadmierną masą ciała i stwierdzonym zakażeniem WZW typu C lub marskością wątroby. Podsumowując tę metaanalizę, wykazano, że zarówno nadmierna masa ciała, jak i nadwaga oraz otyłość są związane odpowiednio z 48, 18 oraz 83% wzrostem ryzyka wystąpienia pierwotnego nowotworu wątroby. Dokładny mechanizm leżący

u podstaw tego zjawiska nie jest do końca jasny, ale z całą pewnością ma na niego wpływ niealkoholowa choroba stłuszczeniowa wątroby, która jest najczęstszą chorobą wątroby występującą u ludzi otyłych (6).

OTYŁOŚĆ A RAK TARCZYCY

Xu i wsp. objęli swoimi badaniami 1917 chorych (1360 kobiet i 557 mężczyzn) ze zdiagnozowanym rakiem brodawkowatym tarczycy i 2127 pacjentów bez nowotworu jako grupę kontrolną (7). Z trzech niezależnych badań kliniczno-kontrolnych zaczerpnięto dane o wadze i wzroście pacjentów. Autorzy oszacowali następujące parametry: BMI, procent tkanki tłuszczowej i powierzchnię ciała. Obliczono iloraz szans (OR) w odniesieniu do ryzyka rozwoju raka brodawkowego tarczycy, skorygowanego o wiek, płeć, rasę/pochodzenie etniczne i miejsce badania. Stwierdzono zwiększone ryzyko występowania raka brodawkowego tarczycy zarówno w populacji mężczyzn, jak i kobiet, związane z większą masą ciała, wyższym BMI, większą zawartością tkanki tłuszczowej i powierzchnią ciała. Natomiast wyższy wzrost wiązał się ze zmniejszonym ryzykiem nowotworu zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet. Iloraz szans dla kobiet wyższych niż 169 cm w porównaniu do kobiet o wzroście ≤ 160 cm wynosił 0,76, natomiast u mężczyzn wyższych niż 183 cm w porównaniu do tych o wzroście ≤ 175 cm OR wynosił 0,50. Porównując ryzyko wystąpienia raka brodawkowego tarczycy u chorych z prawidłową masą ciała (BMI 18,5-24,9 kg/m²), do osób z nadwagą (BMI 25-29,9 kg/m²) oraz chorych otyłych (BMI ≥ 30 kg/m²) iloraz szans wyniósł odpowiednio 1,72 i 4,17. Na podstawie uzyskanych danych jednoznacznie można stwierdzić, że ryzyko wystąpienia tego typu nowotworu u osób ze wskaźnikiem masy ciała ≥ 25 kg/m² jest znacznie wyższe (7).

OTYŁOŚĆ A NOWOTWORY PIERSI

Oceny wpływu otyłości na nowotwory piersi podjęli się Chan i wsp. (8). Z baz MEDLINE i EMBASE autorzy wybrali 82 doniesienia. Ocenili oni wskaźnik masy ciała w różnych okresach obserwacji u 213 075 kobiet, które zachorowały na raka piersi (w grupie tej było 41 477 zgonów, z których 23 182 spowodowanych było rakiem piersi) i oszacowali ryzyko względne rozwoju raka piersi w grupach pacjentek z nadwagą, otyłością i niedowagą w porównaniu z pacjentkami z prawidłową masą ciała. Łączne ryzyko względne (SRR) śmiertelności dla kobiet otyłych wyniosło 1,41, dla kobiet z nadwagą 1,07, a dla kobiet z niedowagą 1,10. Porównano także ryzyko u kobiet otyłych przed menopauzą i po menopauzie. Łączne ryzyko względne w tych grupach pacjentek wyniosło odpowiednio 1,75 i 1,34. Wzrost wskaźnika masy ciała o 5 kg/m² zwiększał ryzyko śmiertelności o 17% – jeśli do wzrostu masy ciała doszło przed rozpoznaniem raka, o 11% – do 12 miesięcy od diagnozy i 8% – jeśli wzrost masy ciała nastąpił po 12 miesiącach od postawienia rozpoznania. Stwierdzono także wyższy odsetek śmiertelności

z powodu raka: 18%, gdy wzrost wskaźnika masy ciała o 5 kg/m² nastąpił przed diagnozą, oraz odpowiednio 14% (< 12 miesięcy od rozpoznania) i 29% (ponad 12 miesięcy od rozpoznania).

Również Neuhouser i wsp. potwierdzili zwiększone ryzyko wystąpienia raka piersi u kobiet z otyłością w porównaniu do grupy pacjentek z prawidłową masą ciała (9). Ryzyko to znacznie wzrastało – aż o 58% u kobiet z drugim i trzecim stopniem otyłości. Kobiety z BMI > 35 kg/m² miały większe ryzyko wystąpienia raka piersi z obecnymi receptorami estrogenowymi i progesteronowymi. Nie stwierdzono związku pomiędzy wzrostem masy ciała a zwiększonym ryzykiem wystąpienia nowotworów bez receptorów estrogenowych. U kobiet z wyższym BMI rozpoznawano guzy o mniejszym zróżnicowaniu, większych wymiarach, częściej stwierdzano przerzuty do węzłów chłonnych. Nie zaobserwowano wpływu hormonalnej terapii w wieku pomenopauzalnym na związek między BMI a rakiem piersi u kobiet (9).

OTYŁOŚĆ A NOWOTWORY JAJNIKA

Schouten i wsp. przeanalizowali 12 badań kohortowych z Ameryki Północnej i Europy (10). W grupie 531 583 kobiet zdiagnozowano 2036 przypadków nabłonkowego raka jajnika. W analizie wieloczynnikowej u kobiet o wzroście > 170 cm, w porównaniu z grupą kobiet o wzroście < 160 cm, RR wystąpienia raka jajnika wyniosło 1,38. W tym samym porównaniu SRR wyniosło 1,79 dla kobiet przed okresem menopauzy i 1,25 po menopauzie. We wnioskach autorzy podkreślają, że wyższy wzrost wiąże się z większym ryzykiem zachorowania na raka jajnika, szczególnie u kobiet w okresie przedmenopauzalnym. Badając związek wysokości wskaźnika masy ciała z ryzykiem wystąpienia nowotworu jajnika, autorzy podkreślili, że wyższa wartość BMI w grupie kobiet po menopauzie nie jest związana z większym ryzykiem wystąpienia raka jajnika. Wyższe ryzyko rozwoju tego nowotworu występuje natomiast u kobiet z otyłością w wieku przedmenopauzalnym (10).

OTYŁOŚĆ A NOWOTWORY ŻOŁĄDKA

W celu oceny związku ryzyka rozwoju raka żołądka z otyłością Chen i wsp. dokonali analizy prospektywnych badań dostępnych w bazach MEDLINE i EMBASE. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzili, że nadwaga i otyłość nie są związane ze wzrostem zachorowalności na raka żołądka (nadwaga: SRR 1,01; otyłość: SRR 1,06). Jednak u osób z nadmierną masą ciała częściej stwierdzany jest rak wprustu (SRR = 1,21 dla nadwagi i 1,82 dla otyłości) (11).

OTYŁOŚĆ A NOWOTWORY HEMATOLOGICZNE

Castillo i wsp. oraz Larsson i wsp. w swoich pracach ocenili zależność między nadmierną masą ciała a ryzykiem występowania chłoniaków (12, 13). Autorzy pierwszej z prac dokonali analizy 6 badań kliniczno-kontrolnych i 10 badań kohortowych. Przeanalizowali dane 7500 pacjentów ze zdiagnozowanym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL). Ryzyko względne wystąpienia

tego rodzaju chłoniaka w populacji pacjentów z nadwagą wyniosło 1,14, a u pacjentów otyłych 1,29. Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy mężczyznami o kobietami. Analiza metaregresji wykazała 14% wzrost ryzyka zachorowania na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) w przypadku wzrostu BMI o 10 kg/m² (12). Larsson i wsp. badali natomiast wpływ otyłości na występowanie chłoniaka Hodgkina oraz występowanie i śmiertelność z powodu chłoniaków niezziarniczych (ang. *non-Hodgkin lymphoma*). Analizując 17 291 zdiagnozowanych przypadków chłoniaków niezziarniczych oraz 3407 zgonów w przebiegu tej choroby, autorzy stwierdzili, że każdy wzrost BMI o 5 kg/m² powodował 7% wzrost ryzyka zachorowania na chłoniaka niezziarniczego, wiązało się to również z 14% wzrostem śmiertelności ($p = 0,04$). Dla chłoniaka Hodgkina SRR wynosił 1,41. Jak widać z powyższych opracowań, chłoniaki są kolejną grupą nowotworów, w której większa zachorowalność związana jest z nadmierną masą ciała.

OTYŁOŚĆ A POZOSTAŁE NOWOTWORY

We wrześniu 2014 roku na łamach „Lancet” ukazała się praca Bhaskarana i wsp., w której autorzy ocenili wpływ otyłości na 22 najczęściej diagnozowane nowotwory (14). Do badania włączono 5,24 miliona osób, mieszkańców Wielkiej Brytanii i Irlandii, u których zostało wykrytych 166 995 nowotworów. Wzrost wskaźnika masy ciała o 5 kg/m² był liniowo związany ze wzrostem ryzyka zachorowania na nowotwór macicy (ryzyko hazardu – HR 1,62), pęcherza moczowego (1,31), nerek (1,25), szyjki macicy (1,10), tarczycy (1,09), białaczki szpikowej (1,09), wątroby (1,19), jelita grubego (1,10), jajnika (1,09) i raka piersi w wieku pomenopauzalnym (1,05). Autorzy tego opracowania zaobserwowali ujemną korelację wskaźnika masy ciała z ryzykiem rozwoju nowotworu płuc u obecnych i byłych palaczy. Podkreślają oni, że nawet 41% nowotworów macicy i ponad 10% nowotworów pęcherza, nerek, wątroby i jelita gru-

bego może być spowodowane nadmierną masą ciała. Oszacowano, że wzrost wskaźnika masy ciała o 1 kg/m² u wszystkich mieszkańców Wielkiej Brytanii i Irlandii spowodowałby dodatkowo u 3790 pacjentów rozwój jednego z 10 nowotworów, którego związek z otyłością wykazano w tym opracowaniu (14).

Podobne wnioski przedstawili Parr i wsp., badając populację 424 519 pacjentów zamieszkujących Azję i rejony Australii i Nowej Zelandii (15). Średni wiek badanych pacjentów wynosił 48 lat, 41% stanowiły kobiety, 55% zamieszkiwało Azję. W badanej grupie odnotowano 4872 zgonów z powodu nowotworów. Ryzyko hazardu (HR) wystąpienia nowotworu u osób otyłych w porównaniu do osób z prawidłową masą ciała wynosiło 1,21 dla wszystkich nowotworów, 1,50 dla nowotworów jelita grubego, 1,68 dla nowotworów odbytnicy, 1,63 dla raka piersi u kobiet starszych niż 60 lat, 2,62 dla raka jajnika, 4,21 dla raka szyjki macicy, 1,45 dla raka prostaty i 1,66 w przypadku białaczki szpikowej. Po raz kolejny potwierdzono ujemną korelację wskaźnika masy ciała z ryzykiem rozwoju nowotworów płuc u obecnych i byłych palaczy. Potwierdzono także wzrost śmiertelności z powodu raka u osób z nadwagą (RR = 1,05) i otyłością (RR = 1,20) (15).

PODSUMOWANIE

Nadwaga i otyłość zwiększają ryzyko rozwoju najczęściej występujących nowotworów. Zjawisko to nie dotyczy raka żołądka oraz nowotworów płuc, szczególnie u byłych i obecnych palaczy. Biorąc pod uwagę wzrost liczby osób otyłych na całym świecie, konieczne jest jak najszybsze zbadanie mechanizmów łączących otyłość ze zwiększonym ryzykiem rozwoju choroby nowotworowej oraz wypracowanie strategii pozwalającej na zapobieganie temu zjawisku. Jednym ze sposobów na zmniejszenie ryzyka wystąpienia nowotworów jest profilaktyka i leczenie otyłości.

PIŚMIENNICTWO

1. National Cancer Institute, www.cancer.gov.
2. Didkowska J, Wojciechowska U: Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie. <http://onkologia.org.pl>.
3. Biesalski HK, Bueno de Mesquita B, Chesson A et al.: European Consensus Statement on Lung Cancer: risk factors and prevention. Lung Cancer Panel. CA Cancer J Clin 1998; 48: 167-176.
4. Liu E, Wang X, Yuan J et al.: Association of body mass index with risk of lung cancer: Evidence from a middle aged male cohort in Shanghai, China. Chinese J Clin Oncol 2004; 2: 90-95.
5. Yang Y, Dong J, Sun K et al.: Obesity and incidence of lung cancer: a meta-analysis. Int J Cancer 2013; 132: 1162-1169.
6. Chen Y, Wang X, Wang J et al.: Excess body weight and the risk of primary liver cancer: an updated meta-analysis of prospective studies. Eur J Cancer 2012; 48: 2137-2145.
7. Xu L, Port M, Landi S et al.: Obesity and the risk of papillary thyroid cancer: a pooled analysis of three case – control studies. Thyroid 2014; 24: 966-974.
8. Chan DS, Vieira AR, Aune D et al.: Body mass index and survival in women with breast cancer – systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies. Ann Oncol 2014; 25: 1901-1914.
9. Neuhauser ML, Aragaki AK, Prentice RL et al.: Overweight, obesity, and postmenopausal invasive breast cancer risk: a secondary analysis of the Women’s Health Initiative randomized clinical trials. JAMA Oncol Published online June 11, 2015.
10. Schouten LJ, Rivera C, Hunter DJ et al.: Height, body mass index, and ovarian cancer: a pooled analysis of 12 cohort studies. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008; 17: 902-912.
11. Chen Y, Liu L, Wang X et al.: Body mass index and risk of gastric cancer: a meta-analysis of a population with more than ten million from 24 prospective studies. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2013; 22: 1395-1408.
12. Castillo JJ, Ingham RR, Reagan JL et al.: Obesity is associated with increased relative risk of diffuse large B-Cell lymphoma: a meta-analysis of observational studies. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2014; 14: 122-130.
13. Larsson SC, Wolk A: Body mass index and risk of non-Hodgkin’s and Hodgkin’s lymphoma: a meta-analysis of prospective studies. Eur J Cancer 2011; 47: 2422-2430.
14. Bhaskaran K, Douglas I, Forbes H et al.: Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5 24 million UK adults. Lancet 2014; 384: 755-765.
15. Parr CL, Batty D, Lam TH et al.: Obesity, overweight and cancer mortality in the Asia-Pacific Cohort Studies Collaboration: pooled analyses of 424,519 participants. Lancet Oncol 2010; 11: 741-752.