

Obezitenin kadın kanserleri üzerindeki etkileri: derleme makalesi

Effects of obesity on female cancers: review article

Onur Günaldı¹, Hayriye Serpil Bozkurt¹, Erdin İter¹, Alev Günaldı², Aygen Çelik¹, Mahmut Tolga Ayan¹

¹Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

İletişim: Onur Günaldı

Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

e-mail: onur.gunaldi@maltepe.edu.tr

ÖZET

Bu araştırmayı yapma amacımız; kanser gelişiminde önemli oranda rol oynayan ama genellikle ihmal edilen obezite ile kadın genital sistem kanserleri arasındaki ilişkiyi araştırmak ve bu soruna karşı güncel bilgiler ışığında farkındalık oluşturmaktır. Ancak, obezitenin yol açtığı ciddi sağlık problemleri arasında yer alan kanserler, diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar ve kronik obstrüktif akciğer hastalıkları gibi sorunların gölgesinde kalmıştır. Genel olarak, kanserlerin %20'sinin obezite ile ilişkisi bulunmakta ve obez kadınların yaklaşık %15-30 civarında kilo vermesi ile kanser riski önemli oranda azalmaktadır. Konuyu jinekolojik kanserler açısından değerlendirdiğimizde, endometriyum kanserinin obezite ile ilişkisi net olarak ortaya çıkarılmıştır. Ayrıca, meme kanserleri ve epitelyal tipte over kanserlerinin obezite ile ilişkisinin olduğu bilinmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, serviks kanserlerinin de obezite ile bağlantısının olduğunu göstermeye başlamıştır. Obezite, kadınlarda erkeklere göre daha yüksek oranda görülen ve günümüzde hızla artan genel bir sağlık problemidir. Ayrıca menapoz sonrası ortaya çıkan hormonal değişiklikler, kadın sağlığı üzerinde olumsuz etkiler meydana getirmektedir. Sonuç olarak obezite, kanser ve diğer kronik hastalıkların gelişimi açısından önlenilebilir bir risk faktörü olup, yapılacak olan etkili mücadele sayesinde kanser insidansı önemli oranda düşürülebilir ve her 5 kanser ölümünden biri engellenebilir.

Anahtar kelimeler: fazla kilolu kadınlar, jinekolojik kanserler, obezite

SUMMARY

Our aim in conducting this study is to investigate the relationship between obesity and female genital system cancers, which play a significant role in carcinogenesis but is usually neglected and to create awareness against this issue in the light of current information. However, cancers, which are among the serious health problems caused by obesity, have been overshadowed by problems such as diabetes, hypertension, cardiovascular diseases and chronic obstructive lung diseases. 20% of cancers are generally associated with obesity, and the risk of cancer decreases considerably with obese women's losing weight about 15-30%. When we evaluate the subject in terms of gynaecological cancers, the relationship between endometrial cancer and obesity was clearly revealed. It is also known that breast cancers and ovarian cancers of the epithelial type have a relationship with obesity. Recent studies have begun to show that cervical cancers are associated with obesity. Obesity is a general health problem that is seen at a higher rate in women than men and is increasing rapidly today. Moreover, it creates negative effects on women health changes emerging after menopause. As a result, obesity is a preventable risk factor for the development of cancer and other chronic diseases and the incidence of cancer can be significantly reduced and one in every 5 cancer deaths can be prevented thanks to the effective struggle.

Keywords: gynecological cancers, obesity, overweighted women

GİRİŞ

Obezite zemininde gelişen en önemli sağlık sorunları; kanser, diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık ve kronik obstrüktif akciğer hastalıklarıdır. Geçmiş yıllarda yapılan çalışmalarda, obezite ile kanser arasındaki ilişki yeterince araştırılmamıştır. Hatta kanserler diğerleri ile kıyaslandığında unutulmuş ya da son sıralarda hatırlanmıştır. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar, vücut yağ oranındaki anormal artış ile kanser arasındaki ilişkiyi açık bir şekilde ortaya çıkarmıştır. Sağlıklı kişilerde kanser gelişmesini önlemek ve kanser tanısı konmuş kişilerde iyileşmeye yardımcı olmak için, normal vücut kitle indeksine dönülmesi son derece önemlidir. Diğer yandan obezite, kanser gelişiminde önenebilir bir etyolojik faktör olarak sigaradan sonra ikinci sırada yer almaktadır. Yapılan çalışmalar, kansere bağlı ölen her beş kişiden birinin, aşırı kilolar ile mücadele edilerek kurtarılabilirliğini göstermektedir. Genel olarak kanserlerin %20'sinin obezite ile ilişkisinin olduğu varsayılmaktadır (1). Ayrıca, fazla kilolu kadınlarda %15-30 oranında kilo vermek, kanser riskini azaltmaktadır (2). 2014 yılında tüm dünyada 1,9 milyar aşırı kilolu erişkin vardı ve bunların yaklaşık 1/3'ü obez idi (3).

Obezitenin risk artışı yaptığı kanserlerin başında jinekolojik kanserler gelmektedir. Bu kanserler içerisinde, endometriyum, meme, over ve serviks kanserleri bulunmaktadır. İlk tespit edilen ve en çok çalışma yapılan konu endometriyum kanserleri olduğu için, bu alanda literatürde daha fazla bilgi bulunmaktadır.

Günümüzde giderek artan obezite problemi, kadınlarda erkeklere oranla daha yüksek bir oranda görülmektedir. Bunun nedeni, menstrüel siklusun luteal fazında meydana gelen metabolik değişikliklerin, postmenapozal dönemde olmamasıdır. Bu durum kadınlarda, menapoz sonrası dönemde kilo alma riskini artırır ve jinekolojik kanserlerin insidansında artışa neden olur.

Kanser etyopatogenezinde; insulin direnci, hiperinsülinemi, adipokinler, sitokinler, insülinlike growth factor-1 (IGF-1), tumor necrosis factor (TNF) ve kronik inflamasyon gibi faktörlerin yer aldığı bilinmektedir. Bunlara ilaveten, endojen seks hormonlarındaki artış jinekolojik kanserlerin etyopatogenezinde çok önemli bir rol oynamaktadır. Bu bağlamda, östrojenin en önemli seks hormonu olduğunu söyleyebiliriz. Menapoz sonrasında başlıca östrojen kaynağı yağ dokusudur ve bu dönemde östrojen hormonu, vücudun periferik bölgelerinde bulunan adipoz dokulardaki androjenlerin aromatisasyonu ile üretilir. Menstrüel siklus olmadığı için östrojen ile progesteron dengesi sağlanamaz ve endometriyum kanser etyolojisinde rol oynayan en

önemli risk faktörlerinden biri olan "karşılanmamış östrojen" durumu ortaya çıkar. Progesteronun dengeleyici etkisinden yoksun kalan endometriyum hücreleri kanser açısından risk altında kalır. Çünkü progesteron, gerçek bir tümör baskılayıcısı gibi davranmaktadır. Bunu hücre siklusunu durdurma ve apoptozisi tetikleme özelliği sayesinde, hücrelerdeki farklılaşmayı engelleyerek gerçekleştirir. Ayrıca östrojen reseptörlerinde downregülasyona neden olur. Endometriyum ve over kanserleri nulliparlarda daha fazla görülmektedir. Doğum yapan kadınlarda, artan gebelik sayısı ters orantılı olarak bu kanserlerin daha az görülmesi, gebelik döneminde dolaşımdaki progesteron miktarlarının artışıyla açıklanmaktadır.

Östrojen hormonu, endometriyum üzerinde uyarıcı etkiye sahiptir. Normal menstrüel siklustaki asıl görevi, endometriyal hücre çoğalmasını uyarmaktır. Devamlı östrojen uyarısı ile aşırı hücre çoğalması olur ve hücre bölünmesi hızlanır. Böylece, DNA tamiri yetersiz kalır ve spontan mutasyonlar meydana gelir. Ayrıca, genetik bir tahribat olduğunda östrojenler klonal genişlemeyi kolaylaştırıcı etki gösterir. Bu nedenle, östrojenlerin komplet karsinojenler olduğu düşünülmektedir. Yani östrojenler, hem karsinogenezi uyarak hem de karsinojenik metabolitler oluşturarak etki gösterirler. Bu nedenle, düzenli ovulasyonu olan premenapozal dönemdeki kadınlarda endometriyum kanserleri çok nadir görülür. Ancak premenapozal kadınlarda ovulasyon olmaması önemli bir risk faktörüdür. Çünkü bu durum, tıpkı postmenapozal obez kadınlardaki gibi "karşılanmamış östrojen" tablosuna yol açmaktadır. Ayrıca obez kadınlardaki hiperinsülinemi, karaciğerde seks hormonu bağlayan globülin (SHBG) sentezinde azalmaya neden olur. Bu durum östrojenin proteinlere bağlanmasını engelleyerek dolaşımdaki östrojenlerin seviyesini artırır.

Obezite problemi kadınlarda sıklıkla, menstrüel siklus bozukluğu ve ovulatuvar olmayan siklusa (anovulasyon) neden olmaktadır. Bu durum kadınlarda en çok PKOS (Polikistik over sendromu)'da görülmektedir ve bu sendromla muzdarip kadınların yaklaşık %50'si obezdir. Ayrıca obezitenin kendisi de PKOS riskini artırıcı bir faktör özelliği taşımaktadır.

Endometriyum kanseri, genellikle 6. dekatta görülmele birlikte %5 oranında 40 yaş altında ortaya çıkar ve bunların büyük çoğunluğu kronik anovulasyon ve PKOS'u olan kadınlardır (4). Yapılan araştırmalar, PKOS'un endometriyum kanser riskini yaklaşık olarak 3 kat artırdığını ileri sürmektedir(5).

Günümüzde, östrojenin meme üzerine yapmış olduğu kanserojen etki çok iyi bilinmektedir. İn vitro çalışmalarda, östrojen hormonunun meme kanser hücrelerinde yaptığı mitojenik etki açık bir şekilde

gösterilmiştir. Ayrıca anti-östrojen ilaçların, meme kanserlerinin ilerleme ve nüks oranlarını önemli ölçüde azalttığı tespit edilmiştir. Özellikle postmenapozal dönemdeki kadınlarda östrojen reseptör pozitifliğinin, meme kanseri üzerine ciddi etkisi bulunmaktadır (6). Obezite ile kanser arasındaki ilişki incelendiğinde, vücuttaki yağ birikiminin bölgesel analizinin büyük önem taşıdığını görmekteyiz. Özellikle erkek tipinde (android) obezitesi olan kadınlarda jinekolojik kanser riski daha yüksektir. Android tip obezlerde bulunan yağ hücreleri kadın tipi (jinoid) ile kıyaslandığında katekolaminlere daha çok, insüline ise daha az duyarlıdır. Bu nedenle metabolik olarak daha aktiftir. Bu durum kandaki trigliserid ve serbest yağ asidi düzeylerinin daha yüksek olmasına neden olur. Böylece, hiperinsülinemi, glukoz intoleransı, diabetes mellitus, androjen üretiminde artış, SHBG düzeyinde azalma, serbest testosteron ve estradiol düzeyinde artış meydana gelir. Dolayısıyla bu gruptaki kadınlar, PKOS, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser açısından daha fazla risk altındadır. Bu nedenle, kadınlarda bel/kalça oranı ve bel çevresi ölçümü risk belirleme açısından önemli bir parametredir. Ancak yapılan çalışmaların çoğunda vücut kitle indeksi (VKİ) kullanılmıştır.

Android tip obezite ile birlikte görülen klinik durumlardan biri de metabolik sendromdur. Yapılan araştırmalarda, metabolik sendromun endometriyum kanseri ile ilişkisinin olduğu açık olarak gösterilmiştir. Diyabet, PKOS ve metabolik sendrom birçok açıdan ortak komponentleri olan problemlerdir ve üçünün de en belirgin özelliği android tipte obezite görülmesidir. Bu bağlamda 2007 yılında yayınlanan metabolik sendrom prevalansı (METSAR) çalışmasına göre, Türkiye’de metabolik sendrom görülme sıklığı erkeklerde yüzde 29 iken kadınlarda yüzde 41 olarak bulunmuştur (7). Metabolik sendrom ile endometriyum kanseri arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir metaanalizde, anlamlı bir artış olduğu tespit edilmiştir (RR: 1,89). Bu çalışmanın sonucunda, metabolik sendrom komponentlerinden en önemli olanın obesite ve bel çevresi olduğu gösterilmiştir.

Santral tip obesitesi olan kadınlarda, kandaki leptin ve insülin düzeyi artarken buna bağlı olarak insülin direnci olur. Bunun sonucunda tip II diyabet gelişir. Tip II diyabet, obeziteden bağımsız olarak endometriyum kanseri için risk oluşturmaktadır. İnsülin direnci, yağ dokularından yağ asitlerinin serbestleşmesine ve böylece dolaşımdaki yağ asidi konsantrasyonunun yükselmesine neden olur. Serbest yağ asitlerindeki artış, karaciğer ve kas dokularında glukoz emiliminin bozulmasına yol açar. Bu olay insülin hormonunda, reseptör ve reseptör sonrası düzeydeki defektlerle birliktelik göstermektedir. İnsülin direnci ve hiperinsülinemi, IGF ve insülin like

growth factor binding protein (IGFBP) sistemlerini de etkilemektedir. Karaciğerde IGFBP-1 ve IGFBP-2 yapımı azalarak IGF-1’in plazma seviyesi yükselir. Serbest IGF düzeyindeki artışla paralel olarak VKİ artar (8).

İnsülin hormonu, tümör hücrelerindeki IGF-1 reseptörlerini artırarak büyüme hormonu (BH) gibi etki göstermektedir. Ayrıca, endometriyal IGFBP-1’in gen ekspresyonunu baskılayarak endometriyal dokuda IGF-1 aktivitesini artırır. İlaveten, kandaki SHBG düzeyinin düşmesine neden olarak hem östrojen hem de androjenlerin düzeylerini yükseltir.

Şimdi obezite ile birlikte artış gösteren ve kilo verildiğinde önlenilebileceği düşünülen jinekolojik kanserlerini ayrı ayrı ele alalım.

Endometriyum Kanseri

Jinekolojik kanserler içinde en sık endometriyum kanserleri görülmektedir. Görülme sıklığı; dünyada 6., Türkiye’de ise 4. dür. Endometriyum kanserli her 3 kadından ikisi aşırı kilolu, %40’ı ise obezdir. Bu kanserler, tip I ve II olarak iki gruba ayrılmıştır.

Tip I endometriyum kanseri, östrojen bağımlı tiptir ve %85 oranında görülmektedir. Bu tipin obezite ile ilişkisinin olduğu bilinmektedir. Endometriyal hiperplazi zemininde gelişirler. Genellikle düşük dereceli tümörlerdir. Erken evrede tanınırlar ve sağkalım süreleri iyidir. Çoğunun histolojik yapısı, iyi pronozlu olan endometrioid tiptir. Tip 1 endometriyum kanseri obezite ile ilişkisi gösterilmiş ilk kanserdir. Tip 2 endometriyum kanseri ise, östrojen bağımlı olmayan tiptir. Bu grupta, daha zayıf ve yaşlı hastalar vardır. Genellikle atrofik endometriyum zemininde gelişirler. Yüksek dereceli tümörlerdir. Çoğunun histolojik yapısı, kötü prognozlu olan seröz ve berrak hücreli tümörlerdir.

26 tane çalışmayı kapsayan bir metaanalizde, vücut yağlanmasını ölçen farklı parametrelerle ilgili sonuçlar incelenmiş ve en çok kullanılan parametrenin VKİ olduğu görülmüştür. Buna göre, VKİ’deki her 5 birim artışın endometriyum kanser riskini %50 oranında artırdığı tespit edilmiştir (RR: 1,5). Ayrıca, premenapozal ve postmenapozal grupları ayrı ayrı değerlendirdiklerinde, her ikisinde de anlamlı artış olduğunu gözlemlemişlerdir. Diğer yandan, her 5 kg’lık kilo artışının endometriyum kanser riskini %16 oranında artırdığını ileri sürmüşlerdir (RR: 1,16) (9). Yapılan bazı çalışmalarda ise, bel çevresi ölçümleri yapılmış ve her 5 cm’lik artışın endometriyum kanser riskini %13 artırdığı sonucu bulunmuştur (RR:1,13). Aynı araştırmaya göre, bel/kalça oranındaki her 0,1 birimlik artış için %21 oranında risk artışı olduğu saptanmıştır (RR: 1,21) (10-13).

Obezitenin, endometriyum kanserli kadınların sağkalım süreleri ve nüks oranlarını nasıl etkileyeceği ile ilgili

görüşler halen daha çelişkilidir. Ancak genel düşünce, obez kadınlardaki endometriyum kanserlerinin obez olmayanlara göre daha düşük dereceli ve daha erken evreli olduğu yönündedir. Fakat ilginç bir şekilde, obez kadınlarda mortalite daha yüksektir (14,15).

Yapılan bir çalışmaya göre, endometriyum kanser tanısı konmadan önce VKİ'yi yüksek olan kadınlarda, kansere bağlı olarak veya genel sağlık problemleri nedeniyle sağ kalımın daha kötü olduğu bulunmuştur (16). Ancak yapılan başka bir çalışmada, obezlerdeki mortalite artışının nedeni kansere özel olmadığı ve obezler ile normal kilolular arasında anlamlı bir fark bulunmadığı tespit edilmiştir (17).

Ayrıca, VKİ>40 olan hastalardaki nüks oranı diğerlerine göre daha yüksek olarak bulunmuştur. Diğer yandan, Women's Health Initiative (WHI)'in yaptığı bir araştırmaya göre, VKİ ile endometriyum kanserlerinin evre ve derecesi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (18).

Endometriyum kanseri ile ilgili olarak yapılan başka bir çalışmada ise, bu kanserin önlenilebilir olup olmadığını araştıran bilim insanları, UHC (The University Health System Consortium)'ye bağlı 392 akademik merkezin retrospektif olarak 4 yıllık kayıtlarını incelemişlerdir. Toplam 103797 bariyatrik cerrahi geçirmiş hasta ve 44345 endometriyum kanser olgusu tespit etmişlerdir. Bariyatrik cerrahi geçirmiş kadınlar ile geçirmemiş olanlar arasındaki endometriyum kanser oranlarını karşılaştırmışlardır. Sonuç olarak, bariyatrik cerrahinin endometriyum kanser riskini %71 oranında, normal kilosunu koruyanlarda ise %81 oranında azalttığını tespit etmişlerdir (19).

Over Kanseri

Over kanserleri, kadınlarda görülen tüm kanserler arasında 6.sırada, jinekolojik kanserler arasında ise 2. sırada yer almaktadır. Anatomik olarak overlerin derin lokalizasyonlu olması ve over kanserlerinde bulguların geç dönemde ortaya çıkması nedeniyle, bu kanserlere genellikle ileri evrelerde tanı konur. Onun için prognoz kötüdür. Obez hastalar, düzenli olarak yıllık muayene olsalar bile, over kanserlerini erken evrede yakalayabilmek pek mümkün değildir. Bu yüzden, tüm dünyada jinekolojik kanserlerden ölüm sıralamasında over kanserleri 1.sırayı almıştır. Her yıl yaklaşık olarak 200000 yeni over kanseri ortaya çıkmakta ve 125000 kadın bu kanser yüzünden hayatını kaybetmektedir. Over kanserli kadınlarda 5 yıllık sağ kalım %25-35'tir (20).

Yapılan araştırmalar over kanser insidansının, ABD ve İngiltere gibi batı ülkelerinde Japonya'ya kıyasla 3-7 kat daha fazla olduğunu ortaya çıkarmıştır. Ancak

aynı çalışmalar, ABD'de yaşayan Japon göçmenlerde epitelyal over kanser insidansında anlamlı bir artış olduğunu ve bu oranın hemen hemen Amerikalı kadınlardakine eşit olduğunu göstermektedir (21,22). Bu sonuç, over kanserlerinin genetik yatkınlıktan ziyade çevre faktörleri, beslenme alışkanlıkları ve artan vücut yağ oranlarına bağlı olduğunu düşündürmektedir.

Obezite ile over kanseri arasındaki ilişki çok net değildir, hatta tartışmalıdır. Bu bağlamda 2001'de International Agency for Research on Cancer Group şu açıklamayı yapmıştır: "Çalışma sayısı az ve sonuçları çelişkilidir. Literatürde yer alan araştırmalar, olası bir ilişkiye dair sonuç çıkarmak için yeterli değildir" (23).

Açıklama sonrası bu ilişkiyi araştırmaya yönelik çok sayıda çalışma yapılmaya başlanmıştır. Bu bağlamda, Norveç'te 1,1 milyon kadını kapsayan bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışma neticesinde, 60 yaş altında endometrioid tipte endometriyum kanseri olan kadınların, VKİ, boy ve over kanseri ile pozitif ilişkisi olduğu şeklinde bir sonuç çıkmıştır (24).

Ancak daha sonra Olsen ve arkadaşları 28 araştırmayı kapsayan bir metaanaliz yapmışlardır. Sonuç olarak, obez (VKİ>30kg/m²) kadınlarda over kanser oranını VKİ'yi normal olanlara göre %30 daha yüksek bulmuşlardır. Araştırmacılar bu durumu, yağ dokusunda üretilen fazla miktarda endojen östrojenin mitojenik etkisiyle açıklamalarına rağmen, premenapozal dönemde saptanan artışın nedenini açıklamakta yetersiz kalmışlardır. Konuyla ilgili olarak, androjen, insülin ve gonadotropin gibi hormonların etki mekanizmalarını tartışmışlar ve progesteronun koruyucu etkisini vurgulamışlardır (25).

Ose ve arkadaşlarının yaptığı prospektif bir çalışmada, endojen androjenlerle düşük dereceli over kanserleri arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Androjenler insülin gibi davranarak SHBG yapımını azaltır ve dolaşımdaki serbest androjen seviyesi artar (26). Ancak bu çalışmanın aksine Barry ve arkadaşlarının yaptığı bir metaanalizde, PKOS ile over kanseri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir (5).

Over kanseri ile obezite ilişkisini araştıran başka bir metaanalizde ise, over kanserleri subtiplerine göre değerlendirmeye alınmıştır. 13000'den fazla over kanserli hasta araştırmaya dahil edilmiş ve VKİ'ndeki 5 birim artışın kanser oranlarında istatistiksel olarak anlamlı artışa neden olduğu yönünde sonuç çıkmıştır. Ama araştırmacılar, bu artışın iyi prognozlu histolojik tiplerde olduğunu, kötü prognozlu tiplerde ise görülmediğini tespit etmişlerdir (27).

Obezite ile over kanserinin prognoz, sağ kalım ve nüks durumu arasındaki ilişki halen daha net değildir. Bu konuda yapılan çalışmalar birbiriyle çelişmektedir. Literatürde konuyla ilgili yapılmış 3 tane metaanaliz

bulunmaktadır. Bunlardan birisi, obez hastalarda sağkalım süresinin daha kısa olduğu gösterilmiştir (HR:1,17)(28). Diğer ikisinde ise, sadece erken erişkinlik döneminde (18-29 yaş) ve kanser tanısı almadan önceki 1-5 yıllık süreçte başlamış olan obezite durumlarında prognozun daha kötü olduğu sonucuna varılmıştır. Araştırmacılara göre bunun nedeni, kronik hiperinsülinemi, IGF-1 artışı, kronik hiperglisemi ve değişmiş seks hormon metabolizması neticesinde ortaya çıkan daha agresif kanser hücre biyolojisi ile açıklamışlardır (29,30).

Meme Kanseri

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen ve sıklığı giderek artan bir kanserdir. World Health Organization (WHO) kayıtlarına göre, 2012 yılında tüm dünyada 1 milyon 670 bin yeni vaka olduğu bildirilmiştir. Bu sayı bütün kanserlerin yaklaşık olarak %25'idir. Ayrıca meme tümörleri, kanser ölümleri arasında 5. sırada yer almaktadır. Meme kanseri oranları, dünya üzerinde coğrafik bölgelere göre farklılık göstermektedir. Bu oran, Orta Afrika ve Doğu Asya'da 100000'de 27 iken, Batı Avrupa'da 100000'de 96'dır. Bu durumun nedeninin, genetik ve coğrafi farklılıklar olduğu düşünülmektedir. Ancak yapılan bazı çalışmalar, diyet ve beslenme alışkanlıkları, egzersiz durumu ve yaşam tarzı gibi çevresel faktörlerin de meme kanseri etyolojisinde büyük rol oynadığını göstermektedir (31). Tüm bu etkenlerin, poligenik faktörlerle etkileşim içinde olduğu ise yadsınamaz bir gerçektir. Yapılan araştırmalar, ABD'ne göç etmiş Japon kadınlarda meme kanseri insidansında önemli bir artış olduğunu ve bu oranın Kuzey Amerikalı kadınlar ile neredeyse aynı olduğunu göstermektedir. Meme kanserlerinin etyolojisinde, öncelikli olarak Breast Cancer (BRCA) 1 ve 2 gen mutasyonları olmak üzere çok sayıda kalıtsal gen mutasyonunun rol oynadığı bilinmektedir. Ancak bu faktörler küçük bir yüzdeyi oluşturmaktadır. Yapılan araştırmalar, meme kanseri etyolojisinde sadece genetik faktörlerin değil aynı zamanda çevresel faktörlerin de etkili olduğunu ortaya çıkarmıştır (32).

Meme kanseri, obezite ve seks hormonları ile ilişkisi en çok araştırılan kanserdir. Ancak, hormon replasman tedavileri (HRT), etnik farklılıklar ve kanser alt tiplerinin biyolojik çeşitliliği gibi nedenlerle, meme kanserlerinin obezite ile ilişkisi tam olarak açıklanamamaktadır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalara göre, yağdan zengin diyet, alkol kullanımı, hareketsiz yaşam tarzı ve obezitenin meme kanserinde önemli rolü bulunmaktadır (33).

Kadınlarda, premenopozal ve postmenopozal dönemlerde ortaya çıkan meme kanserleri arasında önemli farklılıklar bulunmaktadır. Örneğin, östrojen

reseptörü negatif (ER-) olan agresif tümör tipleri daha çok premenopozal dönemde görülürken, östrojen reseptörü pozitif (ER+) olan tümörler postmenopozal dönemde görülür. Obezitenin daha çok postmenopozal meme kanserinde etken olduğu düşünülmektedir. Günümüzde, östrojen hormonunun meme kanseri üzerine yaptığı etki gayet iyi bilinmektedir. Yapılan in vitro çalışmalara göre, östrojen memedeki kanserli hücrelerde mitoz bölünmeyi hızlandırmaktadır. Östrojen özellikle, postmenopozal dönemde ER (+)'liği olan meme kanserli olgularda etkili olmaktadır (5). Yüksek oranda yağlı gıdalarla beslenme alışkanlığı olan coğrafi bölgelerde yaşayan insanların obezite ve meme kanserleri ile ilişkisini göstermeye yönelik çeşitli araştırmalar yapılmıştır (33).

Ayrıca İngiltere'de yapılan "Milyon Kadın Çalışması" 'na göre, obezite ve artmış VKİ'nin postmenopozal meme kanseri riskini artırdığı tespit edilmişken, premenopozal meme kanserinde herhangi bir artış gösterilememiştir (34).

Lahmann ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmaya göre, postmenopozal meme kanser riski ile ilişkili olan obezite tipinin, genel obezite olduğunu ileri sürmüşlerdir (35). James ve arkadaşları ise, vücut yağ kompozisyonunun değerlendirilmesi için VKİ'nin yeterli bir ölçüm olmadığını öne sürerek, santral tip obezitenin değerlendirilmesinde bel-kalça oranı (BKO)'nın kullanılması gerektiğini savunmuşlardır. Buna dayanarak, VKİ ve BKO ile meme kanser riskini araştırmak için 16 tane çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar, BKO artışı ile meme kanseri arasında daha yüksek bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur (36).

Son yıllarda obezite ile meme kanserleri arasındaki ilişkiyi göstermek amacıyla çok sayıda çalışma yapılmasına rağmen halen daha bu ilişki yeterince netlik kazanmamıştır. WCRF (World Cancer Research Fund)/AICR (American Institute of Cancer Research) 2010'da bir makale yayınlamıştır. Buna göre, her 5 kg/m² kilo artışı meme kanser riskini %12 oranında artırmaktadır (37).

2012'de ise WCRF ve AICR, 100 randomize kontrollü, 43 kohort ve 2 epidemiyolojik çalışmadan oluşan bir metaanalizin sonuçlarını yayınlarak: "Fazla vücut yağ dokusunun postmenopozal meme kanserine yol açtığına dair güçlü kanıtlar ve tutarlı epidemiyolojik çalışmalar vardır" sonucuna varmışlardır (38). Daha sonra yapılan 2 ayrı metaanalize göre, VKİ ile postmenopozal meme kanser riski arasında doğrudan bir ilişki olduğu ortaya konmuştur (39,40).

Munsell ve arkadaşları tarafından yapılan bir metaanalizde, meme kanserli hastaların hormon reseptör durumlarına bakılmıştır. Sonuç olarak, VKİ ≥ 30 kg/m² olan postmenopozal meme kanserli kadınlarda ER (+) ve progesteron reseptör (+) (PR+)'lik

insidansının daha yüksek olduğu (RR: 1,39) bildirilirken, ER (-) ve PR (-) olan obez kadınlarda böyle bir bulguya raslanmamıştır (41).

Obezitenin derecesi arttıkça, meme dokusundaki aromataz enzim miktarı ve dolayısıyla östradiol üretimi artar. Postmenapozal dönemde östrojen üretimi öncelikli olarak periferik yağ dokusunda gerçekleşir. Sonra sırasıyla, over ve adrenal kaynaklı androjenlerin metabolizasyonu ile östrojen sentezlenir. Diğer yandan, postmenapozal dönemde yağlı dejenerasyona uğrayan meme dokusunda, aromataz enzimi aracılığıyla androjen östradiole dönüştürülürken, sulfataz enzimi aracılığıyla östron sulfattan östron sentezi gerçekleşir. Ayrıca tümör çevresindeki yağ hücrelerine, enflamatuar hücreler, sitokinler ve adipokinlerin lokal artışı eşlik eder. Bu durum karsinogenezin başlaması, tümör progresyonu, invazyon ve metastazı tetiklemektedir (42).

Premenapozal kadınlarda ise tamamen tersi bir durum mevcuttur. Yani vücut yağ dokusunun fazla olması, meme kanser riskini azaltmaktadır. Ancak bu durumun mekanizması çok iyi bilinmemekle birlikte, normal menstrüel siklusta östrojenin belirli aralıklarla kesintiye uğrayarak progesteron seviyesinde artış olmasının koruyucu bir rol üstlendiği düşünülmektedir. Diğer yandan, gençlerde meme dokusunun daha diferansiye olmasından dolayı malign dönüşüm olasılığının azaldığı tahmin edilmektedir (36).

Premenapozal meme kanser riski ile VKİ arasında ters orantılı bir ilişki olduğunu gösteren pek çok çalışma bulunmaktadır (9,43-45). Munsell ve arkadaşlarının yaptığı bir metaanalize göre, premenapozal dönemdeki obez kadınlarda (VKİ ≥ 30 kg/m²) meme kanseri için relatif risk 0,83'tür. Ancak bu çalışmada ortaya çıkan anlamlı farkın, sadece hormon reseptör pozitif meme kanseri için geçerli olduğu vurgulanmaktadır (41). Ayrıca Harvie ve arkadaşları konuyla ilgili daha önce yapılmış 5 tane kohort çalışmanın sonuçlarını incelediklerinde, premenapozal kadınlarda santral tip obezitenin meme kanser riskini artırdığını tespit etmişler ancak sadece Asya-Pasifik toplumlarında VKİ artışı ile premenapozal meme kanseri arasında pozitif ilişki olduğunu öne sürmüşlerdir (46-47).

Ayrıca premenapozal meme kanseri ile vücut yağ dağılımı arasındaki ilişkiye de bakılmış ve VKİ ile ters, BKO ile doğru orantılı olduğu saptanmıştır. Yani araştırmacılara göre, abdominal(santral) tip obezite premenapozal meme kanseri için bağımsız bir risk faktörüdür (36).

Obezite ile bağlantılı bir konu olan beslenme alışkanlığında pek çok araştırmaya konu olmuştur. Konuyla ilgili olarak, ABD'deki 40 tane merkezden toplam 48835 postmenapozal kadını kapsayan ve

8 yıl süren randomize kontrollü "Women's Health Initiative" çalışması yapılmıştır. Çalışma sonucunda, yağdan zengin beslenme ile yağdan fakir beslenme arasında meme kanser riski açısından anlamlı bir fark ortaya konamamıştır. ABD'de 90655 premenapozal kadın üzerinde yapılan bir çalışmada, yüksek lifli gıda ile beslenme ve meme kanseri riski arasında bir ilişki bulunmamıştır. Diğer yandan, İngiltere'de yapılan ve 35792 kadını kapsayan bir çalışmaya göre; >30 g/gün yüksek lifli gıda alan premenapozal kadınlarda, <20 g/gün alanlara kıyasla daha düşük meme kanser riskinin olduğu tespit edilmiştir (33). Benzer şekilde, "Nurses' Health Study" isimli ve 83234 kadını kapsayan bir prospektif kohort çalışmada, günde 5 porsiyon veya daha fazla sayıda sebze ve meyve tüketen premenapozal kadınlarda, günde 2 porsiyondan az tüketenlere göre meme kanser riskinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. Fizik aktivitenin postmenapozal kadınlarda meme kanser riskini azalttığını gösteren bazı çalışmalar mevcuttur. Bunlardan birisi "Nurses' Health Study" çalışması olup, toplam 64777 kadın üzerinde yapılmıştır. Çalışmaya göre, günde 3,25 saat koşan veya haftada 13 saat yürüyen premenapozal dönemdeki kadınlarda meme kanser riskinin %23 oranında azaldığı gösterilmiştir. Diğer yandan, 62 çalışmayı kapsayan bir metaanaliz sonucunda egzersizin önemi ortaya konmuş ve gerek premenapozal gerekse postmenapozal kadınlarda fizik aktivitenin dozuyla orantılı olarak, meme kanser riskinin azaldığı tespit edilmiştir (33). Meme kanseri riski açısından bakıldığında sonuç olarak; fizik aktivitenin, beslenme şekli ve diyetten daha önemli olduğu ve riski azaltmak için daha etkin bir rol oynadığı düşünülmektedir.

Hormonal ve inflammatuar faktörler gibi bağımsız mekanizmalar, meme kanser riskini artırmanın yanı sıra hastalığın kötü bir seyir göstermesine neden olmaktadır. Meme kanserinden ölüm riskinin, obez kadınlarda 1/3 oranında daha fazla olması bu durumu desteklemektedir.

Nüks ve mortalite açısından bakıldığında, WCRF (World Cancer Research Fund) ve AICR (American Institute for Cancer Research)' ye göre; obezite hem premenapozal hem de postmenapozal kadınlarda meme kanser riskini ciddi şekilde artıran bir risk faktörüdür (37). Bu durum, yaş ve tedaviden bağımsız olarak evre 1 olgular içinde geçerlidir (48). Bir metaanalizde aşırı kilolu kadınlarda nüks riskinin %78-91, ölüm riskinin ise %36-56 oranında olduğu ve bu oranların normal kilolulara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur(49). 82 araştırmayı kapsayan diğer bir metaanalize göre ise, kanser tanısı konduğu esnada VKİ ≥ 25 kg/m² olan kadınların, VKİ <20 kg/m² olanlara göre klinik seyri daha kötüdür. Bu araştırmaya göre, birinci grupta VKİ artışı ile doğru

orantılı olarak mortalite riskinde artış göstermektedir. Araştırmacılara göre bu gruptaki hastaların normal kilolu olanlara göre, kansere bağlı ve genel mortaliteleri %30 oranında daha fazladır (50).

Protani ve arkadaşlarının yaptığı bir metaanalizde, obezite ile mortalite arasındaki ilişki hem VKİ hem de BKO açısından anlamlı olarak bulunmasına rağmen menapozal durumlar arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir (51). BKO ölçümlerini savunan James ve arkadaşları, daha önce yapılmış 45 araştırmayı dahil ettikleri bir çalışmayı referans göstererek, sadece 4 çalışmanın BKO değerlendirmesi ile yapıldığı ve bunların hepsinde sağ kalım süresinde anlamlı bir fark olduğunu, VKİ ile yapılan bazı çalışmalarda ise böyle bir fark olmadığını ifade etmişlerdir (36). Bu bağlamda, meme kanserine bağlı mortalitenin VKİ'nden ziyade BKO ile ilgili olduğunu gösteren pek çok çalışma yapılmıştır. Bunların içinde en güçlü ilişkiyi gösteren Dal Maso ve arkadaşlarıdır. Onlara göre, hem obez hemde BKO'yu yüksek olan meme kanserli kadınlarda, normal VKİ ve düşük BKO'lu olanlara kıyasla daha yüksek mortalite riski bulunmaktadır (52). Bu noktada VKİ'nin uygun bir değerlendirme olmadığına dikkat çeken James ve arkadaşları, meme kanseri tedavisinden sonra gelişebilen sarkopeninin yanıtıcı olabileceğini vurgulamışlardır (36).

Obez kadınlarda ER durumunun sürviyi nasıl etkilediğini gösteren çalışmalar halen daha çelişkilidir. Bazı çalışmalar, hem ER (+) hem de ER (-) olanlar için tehlike oranını artmış olarak bulmuşken, bazıları obezitenin hormon reseptör negatif gruptaki hastalık seyri ile ilişkisini gösterememişlerdir (53). Pan ve arkadaşlarının 80000 olgu ile yaptıkları bir çalışmada, obezite problemi olan ER (+) premenapozal meme kanserli kadınlarda mortalite riskinin arttığı görülmüştür (54). Bir diğer çalışmada ise, kötü prognozlu olduğu bilinen meme kanserlerinin obezlerde biraz daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (odds ratio: 1,2) (55).

Meme kanser tanısı konup tedavisi tamamlanan hastaların yaklaşık %50-96'sının kilo aldığı gözlenmektedir. Bu durumun, kanser tedavisinde kullanılan ilaçlardan dolayı erken menapoz girilmesi ve tedavi nedeniyle fiziksel aktivitenin kısıtlanmasına bağlı olarak geliştiği tahmin edilmektedir. Ayrıca, tedavi süresi, ilave hormon tedavisi, tanıya bağlı psikolojik durum, depresyon, yaş ve menapozal durum gibi birçok faktöre bağlı olarak kilo artışı görülebilmektedir. Diğer yandan, kanser tanısı konduktan sonra %10'dan daha fazla kilo alan kadınlarda yaşam süresinin kıaldığı tespit edilmiştir (56).

Kanser teşhisi ilk konduğunda, VKİ \geq 30 kg/m² olan hastalar VKİ $<$ 25 kg/m² olanlara kıyasla daha ileri evrelerde bulunmaktadırlar. Muhtemelen bu duruma,

gecikmiş tanı ve yetersiz tarama testleri, artmış cerrahi ve radyoterapi komplikasyonları, etkinliği daha az olan hormonal tedavilerin yapılması, kemoterapi ilaçlarının yetersiz dozda verilmesi ve komorbiditelerin artmış olması neden olmaktadır (36). Bazı çalışmalara göre, erken evrede tanı konulan meme kanseri hastalarının, tanı ve tedavi sonrası kilo vermeleri, fiziksel aktivitelerini artırmaları ve diyetlerini olumlu yönde değiştirmeleri nüks ve sağkalım süreleri üzerine pozitif etki sağlayacağı düşünülmektedir. Bunlardan biri, 2437 vakadan oluşan randomize kontrollü WINS (Women's Intervention Nutrition Study) çalışmasıdır. Bu çalışmada, meme kanseri tanısı konulan kadınlara bir yıl süreyle yağdan fakir diyet uygulanmıştır. Çalışma grubunda, ortalama %3,2 oranında göreceli kilo kaybı gözlenmiş ve 5 yıllık izlemde kontrol grubuna göre sağkalım oranı daha yüksek bulunmuştur (HR: 0,76). Ancak sağlanan yararın ER (-) hastalarda ve başlangıç VKİ $>$ 30kg/m² olanlarda daha fazla olduğu tespit edilmiştir (57).

Serviks Kanseri

Obezite denilince genellikle pek akla gelmeyen jinekolojik kanserlerdir. Çünkü bu kanserlerin hormonlarla ilişkisi sınırlıdır. Serviks kanserlerinden %95 oranında Human Papilloma Virus (HPV) enfeksiyonu sorumlu olmasına karşın, etyopatogenezinde oral kontraseptifler, multiparite, sigara, immünite, beslenme durumu ve cinsel yolla bulaşan diğer enfeksiyon etkenleri de bulunmaktadır. Serviks kanserlerinin obezite ile ilişkisi pek fazla bilinmemektedir. Bu konuda popülasyon bazında yapılmış en geniş çalışma 2014 yılında yayınlanmış olan Bhaskaran ve arkadaşlarına aittir. Araştırmacılar VKİ ile serviks kanseri arasında pozitif bir ilişki olduğunu öne sürmüşlerdir (39). Beslenme ve yaşam tarzı ile ilgili faktörler daha çok immüniteyi baskılayarak HPV enfeksiyonunun tekrarlamasına yol açar ve dolaylı olarak serviks kanseri riski artış gösterir. Diğer yandan, obez kadınların serviks kanseri taramalarını genellikle ihmal ettikleri ve bu nedenle risk artışının olduğunu savunan çalışmalarda vardır (58). Bazı araştırmacılar ise, obezitenin HPV ile ilgili olan yassı epitel hücreli kanserden ziyade, hormonlara duyarlı olan adenokarsinomların riskini artırdığını ileri sürmektedirler (59). Bu görüş, 20 yıl önce dünyada %10 olan adenokanser oranının, giderek artan obezite problemine paralel olarak artıyor olmasını kısmen açıklayabilir.

Obez serviks kanserli hastaların prognozu ile ilgili yapılan bir çalışma, morbid obez kadınların (VKİ \geq 35 kg/m²) bütün nedenlerden ölüm oranları ile hastalığa özel ölüm oranlarını karşılaştırmış ve sonuç olarak 1. gruptaki hastaların daha yüksek mortalite riski taşıdığı tespit

edilmiştir(60).

SONUÇ

Obezite, jinekolojik kanserler açısından önlenebilir bir risk faktörüdür. Başta endometriyum kanseri olmak üzere, sırasıyla postmenapozal meme kanseri, over kanseri ve serviks kanseri için etyolojik faktördür. Obezite ile yapılacak etkili mücadele sayesinde, hem kanser oranları hemde genel sağlık problemlerinden kaynaklanan riskler azaltılacaktır. Böylece, her 5 kanser ölümünden birinin önüne geçilecektir. Bu mücadele sürerken özellikle obezite problemi olan kadınların, yıllık jinekolojik muayene, smear ve mamografi gibi erken teşhise yönelik testlerini yaptırmaları sağlanmalıdır. Kanser tanısı almış ve halen tedavi olan kadınlarda ise, nüks ve mortalite oranlarını düşürmek, sağkalım sürelerini uzatmak ve yaşam kalitelerini artırmak için kişiye uygun diyet ve egzersiz programların uygulanmasına yardımcı olmak çok büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Wolin KY, Carson K, Colditz GA. Obesity and cancer. *Oncologist* 2010;15:556-565.
2. Birks S, Peeters A, Backholer K, et al. A systematic review of the impact of weight loss on cancer incidence and mortality. *Obez Rev* 2012;13:868-891.
3. World Health Organization. Obesity and overweight. 2011. http://www.who.int/media_centre/factsheets/fs311/en/index.html.
4. Ostor AG, Adam R, Gutteridge BH, et al. Endometrial carcinoma in young women. *N. Z. J. Obstet. Gynecol* 1982;22:38-40.
5. Barry JA, Azizia MM, Hardiman PJ. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2014;20:748-758.
6. Cuzick J, Sestak I, Baum M, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2010;11:1135-1141.
7. Kozan O, Oguz A, Abaci A, et al. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. (METSAR). *Eur J Clin Nutr* 2007; 61:548-553.
8. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Bellastella G, Maiorino MI, Giugliano D. Metabolic syndrome and endometrial cancer: a meta-analysis. *Endocrine* 2014;45:28-36. DOI 10.1007/s12020-013-9973-3.
9. Wiseman M. The second World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research expert report. Food, nutrition, physical activity, and the

prevention of cancer: a global perspective. *Proc Nutr Soc* 2008;67:253-6.

10. Ward KK, Roncancio AM, Shah NR, Davis MA, Saenz CC, McHale MT, et al. The risk of uterine malignancy is linearly associated with body mass index in a cohort of US women. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209:579.
11. Yang TY, Cairns BJ, Allen N, Sweetland S, Reeves GK, Beral V. Postmenopausal endometrial cancer risk and body size in early life and middle age: prospective cohort study. *Br J Cancer* 2012;107:169-175.
12. Jeong NH, Lee JM, Lee JK, Kim JW, Cho CH, Kim SM, et al. Role of body mass index as a risk and prognostic factor of endometrioid uterine cancer in Korean women. *Gynecol Oncol* 2010;24-28.
13. World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Report. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Endometrial Cancer. 2013.
14. Everett E, Tamimi H, Greer B, et al. The effect of body mass index on clinical/pathologic features, surgical morbidity, and outcome in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2003;90:150-157.
15. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003;348:1625-1638.
16. Arem H, Park Y, Pelsler C, et al. Prediagnosis body mass index, physical activity, and mortality in endometrial cancer patients. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105:342-349.
17. Gunderson CC, Java J, Moore KN, et al. The impact of obesity on surgical staging, complications, and survival with uterine cancer: a Gynecologic Oncology Group LAP2 ancillary data study. *Gynecol Oncol* 2014;133:23-27.
18. Reeves KW, Carter GC, Rodabough RJ, et al. Obesity in relation to endometrial cancer risk and disease characteristics in the Women's Health Initiative. *Gynecol Oncol* 2011;121:376-382.
19. Ward KK, Roncancio AM, Shah NR, Davis MA, Saenz CC, McHale MT, Plaxe SC. Bariatric surgery decreases the risk of uterine malignancy. *Gynecologic Oncology* 2014;133:63-66.
20. Vargas AN. Natural history of ovarian cancer. *Ecancermedalscience* 2014;8:465.
21. Jemal A, Siegel R, Murray T, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009; published online. doi:10.3322/caac.20006.
22. Scully RE, Young RH, Clement PB. Tumors of the ovary, maldeveloped gonads, fallopian tube, and broad ligament. In: *Atlas of tumor pathology, 3rd Series, Fascicle 23*. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1998:1-168.

23. Feng YH. The association between obesity and gynecological cancer. *Gynecology and Minimally Invasive Therapy* xxx (2015) 1e4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gmit.2015.03.003>. (Article in press).
24. Engeland A, Tretli S, Bjorge T. Height, body mass index, and ovarian cancer: a follow-up of 1.1 million Norwegian women. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1244-1248.
25. Olsen CM, Green AC, Whiteman DC, et al. Obesity and the risk of epithelial ovarian cancer: a systematic review and metaanalysis. *Eur J Cancer* 2007;43:690-709.
26. Ose J, Fortner RT, Rinaldi S, et al. Endogenous androgens and risk of epithelial invasive ovarian cancer by tumor characteristics in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2015;136:399-410.
27. Olsen CM, Nagle CM, Whiteman DC, et al. Obesity and risk of ovarian cancer subtypes: evidence from the Ovarian Cancer Association Consortium. *Endocr Relat Cancer* 2013;20:251-262.
28. Protani MM, Nagle CM, Webb PM. Obesity and ovarian cancer survival: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Prev Res (Phila)* 2012;5:901-910.
29. Yang HS, Yoon C, Myung SK, et al. Effect of obesity on survival of women with epithelial ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:1525-1532.
30. Bae HS, Kim HJ, Hong JH, et al. Obesity and epithelial ovarian cancer survival: a systematic review and meta-analysis. *J Ovarian Res* 2014;7:41.
31. World Health Organization. Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. http://globocan.iarc.fr/Pages/factsheets_cancer.aspx.
32. Santen RJ. Breast Cancer. In 'Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology', Ch 27, pp 659-686, Saunders Elsevier, 6th Ed, Philadelphia.
33. Kruper L, Giuliano AE. Breast disease. In: "Berek & Hacker's Gynecologic Oncology, Ch 16, pp 614-653, 5th Ed, Lippincott Williams & Wilkins.
34. Reeves GK, Pirie K, Beral V, Green J, Spencer E, Bull D. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *BMJ* 2007;335:1134.
35. Lahmann PH, Lissner L, Gullberg B, et al. A prospective study of adiposity and postmenopausal breast cancer risk: the Malmo Diet and Cancer Study. *Int J Cancer* 2003;103:246-52.
36. James FR, Wootton S, Jackson A, Wiseman M, Copson ER, Cutress RI. Obesity in breast cancer – What is the risk factor? *European Journal of Cancer* 2015;51:705–720.
37. AICR / WCRF. Continuous Update Project – breast cancer 2010 report. 2011.
38. AICR/WCRF. Second Expert Report - Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a global perspective. 2012, World Cancer Research Foundation.
39. 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.
40. Cheraghi Z, Poorolajal J, Hashem T, et al. Effect of body mass index on breast cancer during premenopausal and postmenopausal periods: a meta-analysis. *PLoS One* 2012;7:e51446.
41. Munsell MF, Sprague BL, Berry DA, et al. Body mass index and breast cancer risk according to postmenopausal estrogen/progestin use and hormone receptor status. *Epidemiol Rev* 2014;36:114-136.
42. Santen RJ. Breast Cancer. In: "Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology", Ch 27, pp 659-686, Saunders Elsevier, 6th Ed, Philadelphia, 2009.
43. American Cancer Society. <http://www.cancer.org/research/cancerfactsstatistics/cancerfactsfigures2012/>.
44. John EM, Sangaramoorthy M, Phipps AI, Koo J, Horn-Ross PL. Adult body size, hormone receptor status, and premenopausal breast cancer risk in a multiethnic population: the San Francisco Bay Area breast cancer study. *Am J Epidemiol* 2011;173:201-216.
45. Lahmann PH, Hoffmann K, Allen N, et al. Body size and breast cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer And Nutrition (EPIC). *Int J Cancer*. 2004;111:762-771.
46. Harvie M, Hooper L, Howell AH. Central obesity and breast cancer risk: a systematic review. *Obes Rev* 2003;4:157–73.
47. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008;371:569-578.
48. Cleary MP, Grossmann ME. Minireview: obesity and breast cancer: the estrogen connection. *Endocrinology* 2009;150:2537-42.
49. Chlebowski RT, Aiello E, McTiernan A. Weight loss in breast cancer patient management. *J Clin Oncol*. 2002;20:1128-1143.
50. 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.
51. Protani M, Coory M, Martin JH. Effect of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and metaanalysis. *Breast Cancer Res Treat* 2010;123:627-35.
52. Dal Maso L et al. Effect of obesity and other lifestyle

factors on mortality in women with breast cancer. *Int J Cancer* 2008;123(9):2188–2194.

53. Goodwin, P. Obesity, insulin resistance and breast cancer outcomes. <http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2015.07.014> 0960-9776/© 2015 Published by Elsevier Ltd.

54. Pan H, Gray RR, on behalf of the Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effect of obesity in premenopausal ER β early breast cancer: EBCTCG data on 80,000 patients in 70 trials. *J Clin Oncol* 2014;32(15 Suppl.):503.

55. Pierobon M, Frankenfeld CL. Obesity as a risk factor for triple-negative breast cancers: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.*2013;137:307e314.

56. Bradshaw PT, Ibrahim JG, Stevens J, et al. Postdiagnosis change in bodyweight and survival after breast cancer diagnosis. *Epidemiology* 2012;23:320-327.

57. Chlebowski RT, Blackburn GL, Thomson CA, et al. Dietary fat reduction and breast cancer outcome: interim efficacy results from the Women's Intervention Nutrition Study. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1767-1776.

58. Maruthur NM, Bolen SD, Brancati FL, Clark JM. The association of obesity and cervical cancer screening: a systematic review and meta-analysis. *Obesity (Silver Spring)* 2009;17:375-381.

59. Lacey Jr JV, Swanson CA, Brinton LA, et al. Obesity as a potential risk factor for adenocarcinomas and squamous cell carcinomas of the uterine cervix. *Cancer* 2003;98:814e21.

60. Frumovitz M, Jhingran A, Soliman PT, et al. Morbid obesity as an independent risk factor for disease-specific mortality in women with cervical cancer. *Obstet Gynecol* 2014;124:1098-1104