

OBEZİTE VE JİNEKOLOJİK KANSERLER

OBESITY AND GYNECOLOGIC CANCERS

İlker Selçuk¹, İrem A Küçükyıldız², Tayfun Güngör³, Ali Ayhan²

ÖZET

Obezite kronik bir hastalık olup tüm yaş gruplarında görülebilmektedir. Obezite prevalansı arttıkça obezite ilişkili komorbiditeler de artmaktadır. Obeziteye bağlı gerçekleşecek olan bir dizi hormonal değişiklik ile özellikle jinekolojik kanserlerde karsinogenez süreci tetiklenebilir. Obezite jinekolojik kanserlerde risk faktörü olmakla beraber aynı zamanda tedavi ve takip sürecinde de prognoza etki edebilir.

Anahtar Kelimeler: Obezite, Jinekoloji, Kanser, Onkoloji

ABSTRACT

Obesity is a chronic illness that could be seen in all age groups. While the prevalence of obesity is increasing, obesity related comorbidities do also increase. Some hormonal changes due to obesity could trigger the carcinogenesis process of gynecologic cancers. Obesity is not only a risk factor for gynecologic cancers but also it affects the prognosis on treatment and follow-up period.

Key Words: Obesity, Gynecology, Cancer, Oncology

Geliş Tarihi: 25/04/2016

Kabul Tarihi: 20/06/2016

¹Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

²Başkent Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Jinekolojik Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

³Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

İletişim: İlker Selçuk

Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Tel: 0 530 201 05 46

E-posta: ilkerselcukmd@hotmail.com

OBEZİTE VE JİNEKOLOJİK KANSERLER

Obezite yağ dokuda trigliseridlerin aşırı depolanmasıdır ve vücut yağ miktarı artmıştır. Normalden fazla kilolu olmak ise biraz daha farklı bir durum olmakla beraber kas, kemik, yağ ve vücuttaki sıvıyı kapsayan toplam ağırlıktaki artıştır. Dolayısıyla vücut yağ miktarı obezitenin bir göstergesi olabilmektedir. Vücut kitlesi indeksi (VKİ) kilogram cinsinden vücut ağırlığının boyun metre cinsinden karesine bölünmesi ile tespit edilir ve obezitenin değerlendirilmesinde kantitatif bir yaklaşım sunar.

VKİ= kilogram/metrekare

Normal ağırlık: 18.5-24.9 kg/m²

Normalden fazla kilolu: 25-29.9 kg/m²

Obez: >30 kg/m²

Obezite kronik bir hastalık olup bebeklerden yaşlılara kadar geniş bir spektrum içerisinde tüm yaş gruplarında görülebilmektedir ve dünya çapında bir epidemi oluşturmuş durumdadır. Dünya genelinde ortalama VKİ giderek artmaktadır ve erkeklerin %36.9'u ve kadınların %38'i 25 kg/m²'nin üzerinde VKİ'ne sahiptir (1). Birçok faktör obezitenin gelişmesinde rol alsa da (Tablo 1); diyet ve hayat tarzı en önemli faktörlerdir.

Obezite en önemli halk sağlığı problemlerinden biri olmakla beraber, obezite prevalansı arttıkça obezite ilişkili komorbiditeler de artmaktadır. Çocukluk ve adolesan çağ obezitesi ile birlikte endokrin, kardiyovasküler, gastrointestinal, pulmoner, ortopedik, nörolojik, dermatolojik ve psikososyal sistemlere ait komorbiditeler de zaman içerisinde ortaya çıkmaktadır (2). Erişkin dönemde ortaya çıkan obezite de benzer sonuçlara zaman içerisinde yol açmaktadır ve erken yaşlarda obezitenin ortaya çıkmasıyla birlikte ilerleyen yaşla beraber gördüğümüz birçok medikal problem daha erken dönemlerde görülmektedir. Şu sıralar gündemde olan başka bir kavram da; plasental patolojiler, intauterin gelişme geriliği veya düşük doğum ağırlığı gibi nedenler dolayısıyla obezitenin temellerinin fetal dönemde fetal programlanma ile oluştuğu yönündedir (3).

Tüm yaşlar için ele alındığında; kanser kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci en sık görülen ölüm nedeni olup; obezite kanser riski açısından gün geçtikçe daha önemli bir paya sahip olmaktadır. Birçok çalışmada obezitenin prevalansının azaltılması ile kanser oranlarının ve kansere bağlı ölümlerin azaldığı ifade edilmiştir (4-7). Meme kanseri kadınlarda en sık görülen malign tümör olmakla beraber, ikinci en sık ölüm nedenidir. Over ve endometriyum kanseri ise ölüm oranında ilk 10'da yer almaktadır (8).

Tablo 1 • Obezitenin Etiyolojik Nedenleri

İyatrojenik nedenler

İlaçlar (anti-psikotikler, anti-depresanlar...)

Hipotalamik cerrahi

Diyetsel faktörler

İnfant besleme problemleri

Progresif hiperplastik obezite

Sık/Aşırı yemek yemek

Yüksek yağ içerikli diyet

Nöroendokrin obezite

Hipotalamik obezite

Mevsimsel affektif bozukluklar

Cushing sendromu

Polikistik over sendromu

Hipogonadizm

Büyüme hormonu problemleri

Sosyal ve davranışsal faktörler

Sosyoekonomik yapı

Etnik köken

Psikolojik faktörler

Gece yeme bozuklukları

Yeme-davranış problemleri

Sedanter hayat tarzı

Hareketsiz yaşam

Yaşlanmaya bağlı immobil hayat

Genetik kökenli obezite

Otozomal resesif/dominant patolojiler

X bağımlı patolojiler

Gen defektleri/ Leptin

Diğer

Düşük doğum ağırlığı (Fetal programlanma)

Obeziteye bağlı gerçekleşecek olan bir dizi hormonal değişiklik ile özellikle jinekolojik kanserlerde karzinogenezis süreci tetiklenebilir. Yağ dokularında artmış olan aromataz aktivitesi ile dolaşımdaki androjenler östrojene dönüşür. Obezlerde sex hormon bağlayıcı globulin yapımı azalır ve dolaşımdaki serbest steroid seviyesi artar. Anovulasyon ve oligoovulasyon obez bayanlarda premenopozal dönemde sık görülen bir durum olup, bu hastalarda yetersiz progesteron üretimine bağlı olarak karşılanmamış östrojen bulunmaktadır (9-11). Obezite sonucu vücutta oluşan düşük dereceli bir kronik inflamatuvar sürece bağlı olarak bir dizi sitokin salınımı da meydana gelmektedir. Aynı zamanda obe-

ziteye bağlı olarak artmış insülin, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), leptin, tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α), plazminojen aktivatör inhibitör (PAI), interlökin-6 tümöral gelişim ve büyümede tartışılan faktörlerdir (12,13).

Obezite cerrahi tedavi sürecinde operatif zorluklar yaratmakla beraber intraoperatif ve postoperatif komplikasyonlar da obez hastalarda daha sık olarak görülmektedir. Anestezik, pulmoner, kardiyovasküler, enfeksiyöz birçok komplikasyon perioperatif süreçte obez hastalarda artmaktadır. Aynı zamanda obez hastalarda eş zamanlı olarak bulunan birçok komorbid hastalık da hastaların tedavi sürecinde bazı zorluklar yaratmaktadır (14). Salman ve ark. (15) tarafından yapılan bir çalışmada jinekolojik kanserler için yapılan evreleme cerrahisi operasyonları değerlendirilmiş ve obezitenin elde edilen lenf nodu sayısını etkilemediği, bu hastalarda tam bir tümöral redüksiyonun komplikasyonlar belirgin artmadan yapılabileceği vurgulanmıştır.

Obezite ve jinekolojik kanserler arasındaki risk ilişkisi birçok patoloji için ortaya konmuş olsa da vücut kitlesinin jinekolojik kanserlerin prognozu üzerine potansiyel etkisi de tartışma konusudur.

Obezite ve Over Kanseri

Over kökenli tümörler birçok heterojen subtipten kaynaklansa da, epitelyal over tümörleri overyan tümörlerin yaklaşık %90'ını oluşturmaktadır. Farklı yaş gruplarında farklı grup tümörler daha sık izlenmektedir ve risk faktörleri de histolojik tipe göre değişebilmektedir. Genelde geç prezente olan ve çoğunlukla ileri evrede tespit edilen over tümörleri kadın genital sistem kanserleri arasında en yüksek mortalite oranına sahiptir (8).

Obezite ve over kanseri arası ilişkiye dair net bir konsensus olmamakla beraber farklı görüşleri savunan birçok yayın mevcuttur. Obezite, over kanseri sürecini tanı aşamasında da etkilemektedir. Obez hastalarda tanı ve tedavideki güçlük, semptomların aşikar olmamasına ve obezite nedeniyle silik görülmesine de bağlı olarak hastaların daha ileri evrelerde ve yaygın tümör dağılımıyla tanı alma riskini arttırmaktadır (16)d="w"?>.

Lapidus ve ark. (17) tarafından yapılan bir çalışmada vücuttaki yağ dağılımı incelenmiş ve santral obezite ile over kanseri arası ilişki ortaya konmuştur lakin vücudun diğer bölgelerinde lokalize bulunan obezite ile ilişkili olarak benzer bir sonuç bulunmamıştır. 25,000'den fazla vakayı içeren 47 çalışmaya ait sonuçların derlendiği bir analizde VKİ'de 5 birim artışın over kanseri gelişiminde %5'lik belirgin bir risk oluşturduğu ortaya konmuştur (18). Yalnız subtip analiz yapıldığında bu ilişkinin borderline seröz tümörler, endometrioid ve müsinöz kanserler için daha yüksek olduğu belirtil-

miştir ve invaziv seröz kanser riskinde artış gösterilmemiştir. Bu risk postmenopozal hormon tedavisi kullanmayanlarda esasen ortaya konmuştur. 15 vaka kontrol çalışmasını derleyen 13,000 kişiden fazla hastanın verilerini inceleyen bir çalışmada da VKİ'de 5 birim artış ile borderline seröz over tümörlerinde, müsinöz ve endometrioid kanserlerde artış tespit edilirken; invaziv seröz over kanserlerinde artış izlenmemiştir (19). 14-74 yaş arası yaklaşık 1.1 milyon kadının değerlendirildiği Norveç kökenli kohort bir çalışmada boy ve VKİ'nin over kanseri ile ilişkisi değerlendirilmiş olup adölesan ve genç erişkinlikte obez (>30kg/m²) olan kadınlarda artmış bir over kanseri riski tespit edilirken benzer bir ilişki ileri yaşlarda obez olan kadınlarda tespit edilmemiştir (20-29yaş arası RR (%95CI) 1.45, 30-39yaş arası RR (%95CI) 1.07). Bu çalışmada VKİ'nin herhangi bir histolojik subtip ile ilişkisi ortaya konmamış iken artan boy ile birlikte artmış bir endometrioid kanser riski bulunmuştur (20). Purdie ve ark. (21) tarafından yapılan bir vaka kontrol çalışmasında da artan VKİ ile over kanseri riskinde bir artış tespit edilmiştir. Olsen ve ark. (22) tarafından 2007 yılında yapılan bir sistematik derleme ve meta-analizde artan VKİ ile birlikte over kanseri riskinde bir artış belirtilmiş olsa da bu artışın özellikle genç erişkin çağa ait obeziteye bağlı olduğu vurgulanmıştır ve obeziteye bağlı herhangi bir subtip artışı öne çıkmamıştır.

Fairfield ve ark. (23) şu anki VKİ ve erişkin dönemdeki kilo değişikliği ile over kanseri arasında bir ilişki bulamamıştır ancak adölesan dönem obezitenin premenopozal over kanserini arttırdığını göstermişlerdir. 1994 yılında yayınlanmış olan 47,000 kadının değerlendirildiği bir çalışmada ise obezite ile over kanseri arasında belirgin bir ilişki tespit edilmemiştir (24) ancak 2014 yılında Amerikan Kanser Araştırma Enstitüsü tarafından yayınlanan derlemede yüksek vücut yağ oranı ve yüksek VKİ'ne bağlı olarak artmış bir over kanseri riskinin olduğu sonucu vurgulanmıştır. 531,583 kadının incelendiği geniş çaplı bir çalışmada 2,036 epitelyal over kanseri olan hasta tespit edilmiş; VKİ'nin postmenopozal kadınlarda risk teşkil etmediği ancak premenopozal kadınlarda risk oluşturduğu bulunmuştur (25).

Obezite ve over kanseri arası ilişki risk faktörü olmaktan öte tedavi ve prognoz açısından da tartışılmıştır. İleri evre over kanseri cerrahisi ve obezitenin değerlendirildiği bir çalışmada obez hastalara da optimal sitoredüksiyon yapılabileceği belirtilmiştir ancak bu hastalarda anesteziye bağlı risklerin daha fazla görülebileceği vurgulanmıştır. Obez hastalarda cerrahi ve postoperatif komplikasyonlar ise obez olmayan gruba göre daha fazla izlenmemiştir (26). Suh ve ark. (27) tarafından yapılan bir çalışmada obez hastalarda

yara yeri problemleri dışında cerrahi sonuçların obez olmayan hastalardan daha farklı olmadığı ve bu hastalarda genel ve hastaliksız sağ kalım açısından benzer sonuçların elde edildiği gösterilmiştir. Worley ve ark. (28) tarafından yeni yayınlanan bir çalışmada ileri evre over kanseri olan obez hastalar değerlendirilmiş ve bu hastalarda primer debulking cerrahisi ile neo-adjuvan kemoterapi sonrası interval debulking cerrahisi karşılaştırılmıştır. VKİ 30-34.9 kg/m² arasında olan hastalar için primer debulking cerrahisi ile daha iyi onkolojik sonuçlar mevcutken; VKİ >35 kg/m² olan hastalar için primer debulking cerrahisi ve neo-adjuvan kemoterapi sonrası interval cerrahide benzer onkolojik sonuçlar izlenmiştir. Obez hastalarda kemoterapi dozu açısından da net bir konsensus bulunmamaktadır. (29)

Evre over kanserinde en önemli bağımsız prognostik faktör olup (30); obezitenin over kanseri prognozu üzerine etkisine ait datalar net bir yargıdan ziyade tartışmalı bir platform oluşturmuştur. Pavelka ve ark. (31) evre 3 ve 4 hastalık için artmış VKİ'nin hastalık spesifik ve tüm sağ kalım açısından bağımsız bir negatif faktör olduğunu belirtmiştir; bu sonuçlardan yola çıkarak obezitenin tümör biyolojisi üzerine negatif etkileri olabileceği hipotezi ortaya çıkmaktadır. Yine başka çalışmalarda da tanı öncesi obezitenin sağ kalım üzerine negatif etkileri olduğu gösterilmiştir (32-34). Obezitenin over kanser prognozu ve tümör davranışı üzerine belirgin olumsuz etkisi olmadığını savunan çalışmalar mevcut olsa da (35); Bae ve ark. (36) tarafından 2014 yılında yayınlanan bir meta-analizde genç yaşlarda görülen obezitenin kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Tanı anında ki obezitenin ise over kanseri hastaları için prognostik bir faktör olmadığı belirtilmiştir. Yine başka çalışmalarda da benzer sonuçlar belirtilmiş (37) ve genç erişkin dönem obezitesi vurgulanmıştır (38); şu da akılda tutulmalıdır ki over kanseri hastalarında tanı anında genelde asit mevcut olsa da, kaşektik over kanseri hastaları da izlenebilmektedir. Bu nedenle tanı anındaki obezite prognoz açısından tartışmalı olup anlamlı negatif prediktif değerler oluşturmamaktadır (36). Zhang ve ark. (32)'da tanı anındaki obezite ve sağ kalım arasında net bir ilişki bulunamamış; tanı anındaki ağırlığın asit ve tümör kitlesinden etkilendiğini, tanıdan 5 yıl önceki obezitenin sağkalım üzerine negatif etkili olabileceğini bildirmiştir. Esasen adolesan ve genç erişkin dönem obezitesinin over kanserinde sağ kalım açısından daha fazla negatif etkiye sahip olduğu birçok araştırmacı tarafından vurgulanmıştır (33). Ancak obezitenin tek başına sağ kalım üzerine anlamlı etkiye sahip olmadığı bilinmektedir. (39) Aynı zamanda vücut yağ ve adinopektin oranları, insülin direnci ile over kanser prognozunu değerlendiren çalışmalar mevcuttur; artmış leptin oranları ile insülin direnci ve obezite

sonucu over kanser prognozu olumsuz etkilenmektedir (40).

Obezite ve Endometriyum Kanseri

Endometriyum kanseri en sık görülen jinekolojik malignite olup, hastaların genellikle erken dönemde anormal uterin kanama ile semptom vermesi hastalığın nispeten erken evrelerde tanı almasını sağlamaktadır. Endometrioid histoloji en sık görülen subtip olup, atrofik endometriyumdan köken alan ve daha agresif seyreden Tip 2 endometriyum kanserlerine tezat olarak Tip 1 endometriyum kanserleri obezite ve karşılanmamış östrojen ile ilişkilidir (41). Adipoz dokunun hormonal denge üzerine etkisi iyi bilinen bir kavram olup yağ dokuda aromataz enzimi ile androjenlerin östrojene dönüşümü, büyüme faktörü yolakları, proinflatuvar sitokinler ve insülin direnci ile artmış IGF-1 ve azalmış insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1 (IGFBP-1) karşılanmamış hiperöstrojenik durumda rol sahibi olarak endometriyumda proliferasyon indeksini arttırmaktadır ve proto-onkogenlerde artan mutasyonlara yol açıp endometriyal hiperplazi ile kanser için majör bir risk teşkil etmektedir (42, 43). Aynı zamanda hormon tedavisi alan postmenopozal kadınlarda östrojen kullanımına doz ve süre bağımlı olarak endometriyum kanseri riski artmış olup, progesteron eklenen tedavi protokollerinde karşılanmamış östrojen oranı azaldığı için risk modifiye edilmektedir (29). Obezite prevelansının giderek artması da endometriyum kanserinin sık görülen bir kanser tipi olmasını açıklamaktadır.

Obezitenin endometriyum kanseri üzerinde önemli bir risk faktörü olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (44-47), yine başka çalışmalarda da endometriyum kanseri hastalarında ortalama VKİ normalden fazla çıkmıştır (48). Vücut kitle indeksinde her 5 birim artış ile endometriyum kanseri riski %50-60 artar (49) ve endometriyum kanseri vakalarının %30-34'ü direkt olarak fazla kilolu veya obez olmak ile ilişkilidir (50).

Dietz ve ark. (51) yaptıkları epidemiyolojik çalışmada son zamanlarda var olan obezitenin, sık kilo değişiminin ve özellikle abdominal obezitenin endometriyum kanserinde önemli bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Yang ve ark. (52) yaklaşık 250,000 kadını değerlendirmişlerdir ve hastalık zamanındaki VKİ'nin daha önceki obezite durumuna göre kanser riski açısından esas prediktif faktör olduğunu belirtmişlerdir.

Jinekolojik Onkoloji Grubu (GOG) tarafından yapılan ve yaklaşık 3000 kadının incelendiği bir çalışmada uterin kanseri olan hastalarda obezitenin cerrahi üzerine etkisi incelenmiş; obez hastaların daha erken yaşlarda tanı aldığı ve obez hastalarda yüksek riskli hastalığın daha az görüldüğü belirtilmiştir. Aynı zamanda VKİ'nin hastalık spesifik sağ kalımı öngörmediği gösterilmiştir

ancak obezite ilişkili endometrial kanserin daha düşük rekürrens riskine sahip olduğu belirtilmiştir. Obez hastaların daha erken evrelerde tanı alması daha az izlenen rekürrens oranlarında pay sahibi olabilir. Amerikan Kanser Cemiyeti tarafından yapılan ve 495,477 kadının incelendiği bir çalışmada VKİ'nin $>40\text{kg/m}^2$ üzerinde olmasının endometriyal kanser mortalitesini belirgin arttırdığı bulunmuştur (6).

Obez ve morbid obez hastalarda cerrahi evreleme teknik açıdan zor olsa da bu hastalarda çıkarılan lenf nodu sayısı, transfüzyon miktarı, hastanede veya yoğun bakım ünitesinde kalış süresi ve intraoperatif komplikasyonlar açısından VKİ normal olan hastalara göre anlamlı fark bulunmamakla beraber; operasyon süresi daha uzun olup, kan kaybı daha fazla görülmektedir. Postoperatif süreçte yara yeri komplikasyonları obez hastalarda daha fazla görülse de bu hastalarda yaşam süresi açısından normal VKİ'ne sahip olan hastalar ile aralarında anlamlı fark bulunmamaktadır (53). Yine başka çalışmalarda da obezitenin çıkarılan lenf nodu sayısına ve postoperatif süreçte ciddi komplikasyonlar üzerine belirgin etkisinin olmadığı gösterilmiş olup bu hastalarda operasyon süresi ve intraoperatif kan kaybı daha fazladır (54). Morbid obez hastalarda aortik lenf nodu disseksiyonu daha zor olsa da bu hastalarda yeterli lenfadenektomi yapmak mümkün olmaktadır (55). Endometriyum kanseri hastalarının çoğunlukla ciddi obez olmaları, bu hastalarda cerrahiye ikincil olarak gelişebilecek yara yeri problemleri ve fazla kan kaybı (56) gibi komplikasyonlarla beraber çoğunlukla kardiyak veya pulmoner ciddi komorbid hastalıkların olması minimal invaziv cerrahi yöntemlerin kullanımını arttırmıştır. Laparoskopik ve robotik cerrahide çıkarılan lenf nodu sayısı ve yaşam süresi laparotomi ile benzer olup cerrahi komplikasyonlar daha az görülebilmektedir yine de literatürde komplikasyon oranları üzerine net bir konsensus yoktur (57, 58).

Obezitenin salt endometriyum kanseri prognozu üzerine etkisi incelenmiş olsa da obeziteye ikincil olarak gelişen medikal problemler sonucu da mortalite belirgin etkilenmektedir. Yine obezitenin önlenip normal kilonun korunması durumunda birçok kanserli hastada sağ kalım üzerine pozitif etkiler oluşmaktadır (6). Obezite daha çok düşük risk faktörlü, düşük grade endometriyum kanseri ile ilişkili olup, yüksek grade endometriyum kanseri hastaları için obezite daha az prediktif bir belirteç konumundadır bu nedenle bu hastalarda mortalite genellikle hastalığa bağlı olarak gelişmektedir (59). Münstedt ve ark. (60) obezitenin endometriyum kanseri üzerine etkisini değerlendirmiş olup obez hastaların daha genç olduğunu, tümörlerin daha erken evrede ve daha iyi differansiye olarak tespit edildiğini belirtip yüksek VKİ'nin genel sağ kalım üzerine po-

zitif etkide bulunduğunu göstermiştir. Temkin ve ark. (61) yüksek VKİ'nin hastanın tümör grade, evre ve tanı anındaki yaşı ile ilişkili olduğunu; endometriyum kanserinde sağ kalım avantajı sağladığını belirtmişlerdir.

Arem ve ark. (62) tarafından yayınlanan bir çalışmada endometriyum kanserinde mortalitenin ve aynı zamanda endometriyum kanseri spesifik mortalitenin de obezite ile arttığı gösterilmiştir. Yine bu çalışmada genel mortalite tümör tipine göre incelendiğinde VKİ'nde 5 birim artış ile Tip 1 endometriyum kanseri için mortalite artarken, Tip 2 endometriyum kanseri için bu ilişki gösterilememiştir. Endometriyum kanserine bağlı mortalite baz alındığında VKİ ile Tip 1 endometriyum kanseri için bir ilişki mevcut olsa da bu istatistiksel olarak anlamlı değildir. Tip 2 endometriyum kanseri için ise VKİ ve endometriyum kanseri spesifik mortaliteden bahsetmek mümkün değildir.

Obezite ve Serviks Kanseri

Birleşik Devletlerde üçüncü en sık jinekolojik malignite olarak görülen ve dünya genelinde sıklığı özellikle gelişmemiş ülkeler olmak üzere giderek artan serviks kanseri mortalitesi yüksek bir kanser türüdür. Serviks kanserinin etyolojisinde yaklaşık %100 olarak Human papillomavirüs (HPV), özellikle 16 ve 18 genotipleri ile enfeksiyon yer almakla beraber en sık görülen kanser tipi skuamöz hücreli kanserdir. Adenokanserler ise yaklaşık %15-25 arasında görülmektedir (63).

Obezite ve serviks kanseri arası ilişki tartışmalıdır. Obeziteye bağlı olarak serviks kanseri riskinin arttığını savunanlar olduğu gibi obezitenin serviks kanseri risk paydasında yer almadığını belirtenler de mevcuttur (24). Yapılan çalışmalarda obezite ilişkili serviks kanserinin özellikle adenokanser subtipinde olduğu belirtilmiştir (64). Adenokarsinomlu hastalarda obezite ile ileri evre hastalık arasında ilişki tespit edilmiş olup bu durum skuamöz hücreli kanserde yoktur. Servikal adenokanser ve skuamöz hücreli kanser aynı etyolojik nedenden kaynaklanıyor olsa da adenokanser insidansı giderek artmaktadır (65). Obezitenin artan insidanda bir rolü olup olmadığı ise birçok çalışmaya yön vermektedir. Yine de unutulmaması gerekir ki servikal kanser tarama yöntemleri adenokanserlerin tespitinde daha az etkilidir.

Seksüel hormonlar ve serviks kanseri arası ilişki çokça araştırılmış olup, oral kontraseptif kullanımı ile serviks kanseri arası ilişki Smith ve ark. (66) tarafından yapılan bir derlemede pozitif olarak gösterilmiştir. Oral kontraseptiflerin hem skuamöz hem de adenokanserler için bir risk faktörü olduğu 2003 yılında yapılmış olan bir vaka kontrol çalışmasında belirtilmiştir (67). Bu ilişkinin skuamöz hücreli kanserden ziyade daha çok adenokanserler için belirtilmiş olması (68) bu durum

için karşılanmamış östrojenin risk oluşturduğunu vurgulamaktadır. Hormon tedavisi ve oral kontraseptifler ile servikal adenokanser arasında pozitif bir ilişki tespit edilmiş olması bu durumun hormonal denge ile ilişkili olarak ortaya çıkabileceğini ve obezitenin de belli bir ölçekte bu durumda rol sahibi olabileceğini göstermektedir (64). Ursin ve ark. (69) hormonal durumun servikal adenokanser için risk faktörü olduğunu ve obezitenin de bu durumda epidemiyolojik açıdan adipoz dokudan salgılanan hormonlara bağlı olarak rol sahibi olduğunu göstermiştir.

1987 yılında yapılan bir vaka kontrol çalışmasında yüksek VKİ değerlerine sahip olmak servikal adenokarsinom gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı olamamakla beraber pozitif ilişkili olarak bulunmuştur (70). Yine 1996 yılında yapılan bir vaka kontrol çalışmasında 18 yaş itibari ile >10kg kilo alımının ve yüksek VKİ'nin servikal adenokarsinom ile risk açısından ilişkili olduğu gösterilmiştir (69). Aynı zamanda yapılan başka bir çalışmada da obezitenin servikal adenokanser açısından risk oluşturduğu sonucuna varılmıştır (71). Buna rağmen kilo alımı ve obezite ile serviks kanseri arasında belirgin bir ilişki olmadığını belirten yayınlar da mevcuttur (67).

Papanicolaou (Pap) test ile serviks kanseri taraması yapılmasına bağlı olarak serviks kanserine bağlı mortalite insidansı azalmıştır (72). Buna rağmen obez kadınlarda daha yüksek oranda mortalite görülmektedir (6) ve gözlemsel çalışmalar göstermiştir ki obez kadınlarda normal VKİ olan kadınlar ile karşılaştırıldığında serviks kanseri taraması daha az gerçekleşmiş olup daha az efektiftir (73, 74). Bazı hasta ve/veya doktor kaynaklı durumlar fazla kilolu ve obez hastalarda Pap testin niçin daha az yapıldığını ve inefektif olduğunu açıklamaktadır. Negatif vücut görüntüsü ve buna bağlı utanç, bazı kadınlarda sağlığa verilen özenin azalmış olması ve obezitenin bunun bir göstergesi olabilmesi, obez hastalarda eşlik eden komorbid hastalıkların koruyucu hekimlik uygulamalarının efektif olarak yapılmasını zorlaştırması, pelvik muayenenin obez hastalarda hem hasta hem de doktor bağımlı nedenlerden dolayı daha az yapılıyor olması ve obez hastalarda aynı zamanda anatomik nedenlerden dolayı Pap testin teknik zorlukları, obeziteye ikincil olarak gelişen serviks kanseri tarama problemlerinin bazı nedenleridir (75). Lubitz ve ark. (76) obezite ve morbid obezitenin serviks kanseri taramasında Pap smear için bir bariyer olup olmadığını araştırmış ve artan VKİ ile smear taraması arasında negatif bir korrelasyon bulmamıştır.

Obezite, radikal histerektomi ve lenf nodu disseksiyonu için teknik zorluklara bağlı olarak kısıtlı eksplorasyon zemininde güçlükler yaratıp intraoperatif ve perioperatif komplikasyonları arttırabilir. Bu hastalar-

da yaşam süresi ve ciddi komplikasyonlar açısından fark olmasa da operasyon süresi daha uzun olup, daha fazla kan kaybı olmaktadır (77). Levrant ve ark. (78) erken evre serviks kanseri için yapılan radikal histerektomilerde obezitenin rolünü araştırmışlardır ve obez hastalarda operasyon süresi ile kan kaybı artmış olsa da yaşam süresi ve ciddi komplikasyonlar açısından anlamlı fark tespit etmemişlerdir. Obeziteye bağlı bazı güçlüklerle rağmen birçok çalışmada radikal histerektomi ve pelvik lenf nodu disseksiyonunun güvenli ve etkin bir şekilde, ciddi komplikasyonları belirgin arttırmadan yeterli cerrahi rezeksiyon sınırları ve lenf nodu disseksiyonu ile yapılabileceği gösterilmiştir (79, 80). Radikal histerektomi ve radyoterapinin serviks kanseri tedavisinde eşit başarıya sahip olduğu (81) yargısından hareketle ciddi morbid obezitesi olan veya ciddi komorbid hastalığı olan hastalarda tedavi şekli hastanın durumuna göre morbiditeyi en aza indirmek için modifiye edilebilir ve radyoterapi bu hastalarda güvenli bir alternatif oluşturmaktadır (82).

Obezitenin serviks kanserinde radikal histerektomi ve kemoradyoterapiye olan etkisi çokça tartışma konusu olmuştur. Finan ve ark. (83) düşük VKİ olan hastalarda radikal histerektomi sonrası yaşam süresinin daha düşük olduğunu göstermiş ve VKİ'nin yaşam süresini öngörmeye önemli bir belirteç olduğunu bildirmiştir. Kizer ve ark. (84) VKİ'nin kemoradyoterapi alan hastalar üzerine olan etkisini değerlendirmiş ve bu hastalarda düşük VKİ'ne sahip olanların yaşam sürelerinin daha kısa olduğunu ve komplikasyon gelişme oranlarının daha yüksek olduğunu bildirmiştir; yine bu hastalarda fazla kilolu olmak koruyucu ve komplikasyonları azaltan bir faktör olarak değerlendirilmiştir. Başka çalışmalarda da obezitenin prognoz üzerine etkisi değerlendirildiğinde, obezite servikal skuamoz ve adenokanser için yaşam süresini azaltan bir faktör olarak bulunmamıştır (85, 86).

Yalnız şunu da unutmamak gerekir ki obez hastalarda radyoterapi sürecinde dokuya etkin dozu hesaplamak zor olabilir. Ancak normal VKİ olan hastalar ile karşılaştırıldığında obeziteye bağlı olarak erken ya da geç komplikasyonlarda belirgin bir fark yoktur (87).

Serviks kanserinde obezitenin tümör evre, grade ve histolojik tipine etkisi olmasa da obezitenin yaşam süresine ve prognoza pozitif etkisi olduğu gösterilmiştir (60).

Obezite ve Diğer Jinekolojik Kanseler

Vulvar ve vaginal kanserler tüm jinekolojik kanserlerin %5'inden azını oluşturmakla beraber, genellikle servikal kanserlerle beraber olarak izlenir ve belli bir perspektifte HPV zemininden gelişerek aynı etyolojiyi paylaşırlar (88). Genel olarak vulva ve vagen kanserle-

rinin prognozu ise iyi değildir. Obezite ve vulvar kanser ilişkisi tartışmalı olmakla beraber literatürde her iki açıdan da yayınlar mevcuttur. Newcomb ve ark. (89) tarafından diyabet ve obezite ile vulvar kanser arasında pozitif bir ilişki belirtilmiştir. Parazzini ve ark. (90) tarafından yapılan bir çalışmada vulvar kanser riskinin artan VKİ ile beraber arttığı ancak bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gösterilmiştir. Obezitenin vulva kanseri ile ilişkili bir durum olduğu ve bunun özellikle postmenopozal vulva kanseri hastalarında görüldüğü başka çalışmalarda da belirtilmiştir (91). Ansink ve ark. (92) vulva kanseri etyolojisine yönelik yaptıkları epidemiyolojik çalışmada obezitenin risk açısından ilişkisiz olduğunu belirtmişlerdir. Obezite vulvar kanser cerrahisi sonrası yara iyileşmesinde rol sahibi olur ve bu durumda eşlik eden diyabet vulvar bütünlüğün korunmasında ve rejenerasyonda negatif etkili olacaktır ancak obezitenin vulvar yara iyileşmesinde rolünün olmadığını savunan yazılar da mevcuttur (93). Kirschner ve ark. (94) tarafından yapılan çalışmada ise VKİ'nin vulva kanseri sağ kalımı üzerine etkisi olmadığını vurgulanmıştır. Yine de yapılan başka çalışmalarda vulva kanserinde obezitenin sağ kalım üzerine olumsuz etkisi olduğu gösterilmiştir (95, 96). Primer olarak çok nadir görülen bir tümör olan vagen kanseri ise genellikle vulva ve serviks kanseri ile beraber görülür. Obezite ile ilişkisi şüpheli olan vagen kanseri için; dietilstilbesterole intrauterin maruz kalanlarda vagenin berrak hücreli tümörü gelişiminde adolesan dönemde obezite varlığı pozitif bir minör faktördür (96).

Obezite ve Meme Kanseri

Obezite kadınlarda en sık görülen kanser olmakla beraber, kansere bağımlı ölümlerin de ikinci en sık nedendir (8). Meme kanseri insidansında 1999'dan sonra hafif bir düşme olmuştur, bu da muhtemelen postmenopozal hormon tedavisinin kullanılmasının azalması ile ilişkilidir (97). Meme kanseri için diyet belirgin bir risk faktörü konumundadır. Alkol tüketimi ise meme kanseri gelişiminde iyi bilinen diyetel faktör olarak yerini almaktadır (98). Diyetteki hayvansal ürünlerin artması ve yağ oranıyla ilişkili olarak meme kanseri riski artmaktadır ve bu durum rekürrenste de rol sahibi olabilir (98-100). Daha önceleri belirtilen yüksek sebze ve meyve ağırlıklı diyetin meme kanseri riski ve rekürrensini azaltmadaki rolü ise artık tartışmalıdır (101).

Obezite ve meme kanseri arasında net bir ilişki olduğunu söylemek mümkündür. VKİ 25kg/m² üzerinde olan kadınlarda risk artışı mevcuttur. Postmenopozal kadınlarda obezite varlığında artmış insülin ve östrojen miktarlarıyla beraber meme kanser riski artmaktadır (102). Bu risk artışının özellikle yüksek serum östra-

diol seviyeleriyle ilişkili olduğu bilinmektedir (103). Postmenopozal obez hastalarda hormon tedavisi ise riski net arttırmamaktadır ve esasen endojen östrojenlere bağlı olarak meme kanseri riski artmaktadır (104, 105). Premenopozal kadınlarda meme kanseri ve VKİ arası ilişki tartışmalı olup (106, 107) esasen yaşla beraber artan meme kanseri riski ile birlikte VKİ'nin postmenopozal kadınlardaki rolü de kuvvet kazanmaktadır. Renehan ve ark. (108) tarafından yapılan geniş tabanlı bir çalışmada obezitenin postmenopozal meme kanseri relatif riskini arttırdığı tespit edilmiştir. Adipoz dokuda östrojen sentezinden sorumlu olan aromataz enzimi de yaşla beraber yağ dokuda artmaktadır (109). Birçok gözlemsel çalışmada obezitenin postmenopozal östrojen reseptör pozitif meme kanseri ile kuvvetle ilişkili olduğu belirtilmiş olsa da (110-112); son yayınlarda obezitenin hem östrojen reseptör pozitif, hem de üçlü reseptör (östrojen, progesteron ve Her2/neu reseptör) negatif hastalıkla benzer derecede ilişkili olduğu gösterilmiştir (113). Kilo alımı meme kanseri için bağımsız bir risk faktörü olup (114), meme kanseri tanısı sırasındaki obezite daha ileri evre hastalık ile ilişkilidir (115). Tanı anındaki obezite aynı zamanda hastalık progresyonunu, tedaviye cevabı ve sağ kalımı da etkileyebilmektedir (115, 116). Başka bir yayında da obezitenin özellikle hormon reseptör pozitif meme kanseri hastalarında kötü prognoz ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (117). Meme kanseri gelişme riskiyle beraber artan VKİ ile birlikte artan mortalite oranları da mevcuttur (6, 10). Başka çalışmalarda da tanı anındaki yüksek VKİ'nin meme kanseri sonuçlarını kötü etkilediği bulunmuş olup; gözlemsel çalışmaların meta-analizinde yüksek VKİ'ne sahip hastaların normal VKİ'ne sahip hastalar ile karşılaştırılması bu hastalarda %20-43 daha fazla meme kanseri spesifik ve genel mortalite izlendiğini vurgulamıştır ve bu durum hem pre- hem de postmenopozal kadınlar için geçerlidir (118, 119). Obez kadınlarda %45 daha fazla uzak metastaz görülmekle beraber (120), rekürrens riski de daha fazladır (121). Tanı sonrası kilo alımı ve bunun meme kanseri sonuçları üzerine etkisi net değildir ancak tedavi sonrası takip sürecinde kilo vermek özellikle östrojen ve progesteron reseptör negatif hastalarda daha az rekürrens oranlarına yol açmaktadır (99, 122).

Meme kanseri özellikle postmenopozal östrojen reseptör pozitif obez grupta gözlendiğinde; adipositlerden yüksek periferik östrojen üretimi, artmış insülin ve insülin benzeri büyüme hormonu seviyeleri, adipokinler (leptin ve adiponektin) ve inflamasyon bu duruma katkıda bulunan öğeler olarak yer alır (123-128). Tezat olarak premenopozal obez hastalarda meme kanseri daha çok üçlü reseptör negatif olarak görülmektedir (106). Üçlü reseptör negatif meme kanseri hastaların-

da ise obezite sağ kalım sonuçlarını etkilememektedir (129).

Obez hastalarda mamografi taraması daha zor olmakla beraber doğru sonuçları almak da obez hastalar için güçtür (130); obezite aynı zamanda hücrel immüneyi bozarak hiperinsülinemi ile birlikte mamaryan karsinogenezde rol sahibi olur ve artmış östrojen seviyeleri ile birlikte epitelyal anjiogenezi de artırır (131, 132). Obezitenin de rol aldığı agresif tümör yapısı hastalığın doğasını etkilediği gibi obeziteye bağlı artan morbiditeler de meme kanseri hastalarının hem sağ kalımı hem de prognozu için olumsuz sonuçlara yol açar.

Sonuç olarak obezite epidemik bir durum olarak dünya genelinde bebeklik döneminden itibaren görülmektedir ve sistemik birçok hastalığa paralel olarak aynı zamanda birçok kanser için hem risk faktörü oluşturmakta hem de bu kanserlerin tanı ve tedavi sürecinde prognoza etki etmektedir. Jinekolojik kanserler ve meme kanseri obezitenin hormonal denge ile birlikte etkin rol aldığı patolojiler olup bu hastalıkların takibinde obezitenin rolünü bilmek hastalara sağ kalım avantajı sağlamak açısından önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, Mullany EC, Biryukov S, Abbafati C, Abera SF et al: Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014.
2. Unger R, Kreeger L, Christoffel KK: Childhood obesity. Medical and familial correlates and age of onset. *Clinical pediatrics* 1990, 29 (7):368-373.
3. Vickers MH, Breier BH, Cutfield WS, Hofman PL, Gluckman PD: Fetal origins of hyperphagia, obesity, and hypertension and postnatal amplification by hypercaloric nutrition. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism* 2000, 279 (1):E83-87.
4. Folsom AR, Kaye SA, Prineas RJ, Potter JD, Gapstur SM, Wallace RB: Increased incidence of carcinoma of the breast associated with abdominal adiposity in postmenopausal women. *American journal of epidemiology* 1990, 131 (5):794-803.
5. Bergstrom A, Pisani P, Tenet V, Wolk A, Adami HO: Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. *International journal of cancer Journal international du cancer* 2001, 91 (3):421-430.
6. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ: Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *The New England journal of medicine* 2003, 348 (17):1625-1638.
7. Modesitt SC, van Nagell JR, Jr.: The impact of obesity on the incidence and treatment of gynecologic cancers: a review. *Obstetrical & gynecological survey* 2005, 60 (10):683-692.
8. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A: Cancer statistics, 2014. *CA: a cancer journal for clinicians* 2014, 64 (1):9-29.
9. Hursting SD, Lavigne JA, Berrigan D, Perkins SN, Barrett JC: Calorie restriction, aging, and cancer prevention: mechanisms of action and applicability to humans. *Annual review of medicine* 2003, 54:131-152.
10. Calle EE, Kaaks R: Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nature reviews Cancer* 2004, 4 (8):579-591.
11. Westley RL, May FE: A twenty-first century cancer epidemic caused by obesity: the involvement of insulin, diabetes, and insulin-like growth factors. *International journal of endocrinology* 2013, 2013:632461.
12. Akkaya P DP, Ayhan A: Obezite ve jinekolojik kanserler. *Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi* 2007, 10 (2):29-40.
13. Wellen KE, Hotamisligil GS: Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *The Journal of clinical investigation* 2003, 112 (12):1785-1788.
14. Choban PS, Flancbaum L: The impact of obesity on surgical outcomes: a review. *Journal of the American College of Surgeons* 1997, 185 (6):593-603.
15. Salman MC, Usubutun A, Ozlu T, Boynukalin K, Yuce K: Obesity does not affect the number of retrieved lymph nodes and the rate of intraoperative complications in gynecologic cancers. *Journal of gynecologic oncology* 2010, 21 (1):24-28.
16. Adams CH, Smith NJ, Wilbur DC, Grady KE: The relationship of obesity to the frequency of pelvic examinations: do physician and patient attitudes make a difference? *Women & health* 1993, 20 (2):45-57.
17. Lapidus L, Helgesson O, Merck C, Bjorntorp P: Adipose tissue distribution and female carcinomas. A 12-year follow-up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Int J Obes* 1988, 12 (4):361-368.
18. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian C: Ovarian cancer and body size: individual participant meta-analysis including 25,157 women with ovarian cancer from 47 epidemiological studies. *PLoS medicine* 2012, 9 (4):e1001200.
19. Olsen CM, Nagle CM, Whiteman DC, Ness R, Pearce CL, Pike MC, Rossing MA, Terry KL, Wu AH, Australian Cancer S et al: Obesity and risk of ovarian cancer subtypes: evidence from the Ovarian Cancer Association Consortium. *Endocrine-related cancer* 2013, 20 (2):251-262.
20. Engeland A, Tretli S, Borge T: Height, body mass index, and ovarian cancer: a follow-up of 1.1 million Norwegian women. *Journal of the National Cancer Institute* 2003, 95 (16):1244-1248.
21. Purdie DM, Bain CJ, Webb PM, Whiteman DC, Pirozzo S, Green AC: Body size and ovarian cancer: case-control study and systematic review (Australia). *Cancer causes & control : CCC* 2001, 12 (9):855-863.
22. Olsen CM, Green AC, Whiteman DC, Sadeghi S, Kohlhoo F, Webb PM: Obesity and the risk of epithelial ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *European journal of cancer* 2007, 43 (4):690-709.
23. Fairfield KM, Willett WC, Rosner BA, Manson JE, Speizer FE, Hankinson SE: Obesity, weight gain, and ovarian cancer. *Obstetrics and gynecology* 2002, 100 (2):288-296.

24. Tornberg SA, Carstensen JM: Relationship between Quetelet's index and cancer of breast and female genital tract in 47,000 women followed for 25 years. *British journal of cancer* 1994, 69 (2):358-361.
25. Schouten LJ, Rivera C, Hunter DJ, Spiegelman D, Adami HO, Arslan A, Beeson WL, van den Brandt PA, Buring JE, Folsom AR et al: Height, body mass index, and ovarian cancer: a pooled analysis of 12 cohort studies. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research*, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology 2008, 17 (4):902-912.
26. Wolfberg AJ, Montz FJ, Bristow RE: Role of obesity in the surgical management of advanced-stage ovarian cancer. *The Journal of reproductive medicine* 2004, 49 (6):473-476.
27. Suh DH, Kim HS, Chung HH, Kim JW, Park NH, Song YS, Kang SB: Body mass index and survival in patients with epithelial ovarian cancer. *The journal of obstetrics and gynaecology research* 2012, 38 (1):70-76.
28. Worley MJ, Jr., Guseh SH, Rauh-Hain JA, Esselen KM, Muto MG, Feltmate CM, Berkowitz RS, Del Carmen MG, Schorge JO, Horowitz NS: What is the optimal treatment for obese patients with advanced ovarian carcinoma? *American journal of obstetrics and gynecology* 2014.
29. Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS: Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research*, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology 2002, 11 (12):1531-1543.
30. Terzi A, Aktas IY, Dolgun A, Ayhan A, Kucukali T, Usutun A: Early stage epithelial ovarian cancers: a study of morphologic prognostic factors. *Pathology, research and practice* 2013, 209 (6):359-364.
31. Pavelka JC, Brown RS, Karlan BY, Cass I, Leuchter RS, Lagasse LD, Li AJ: Effect of obesity on survival in epithelial ovarian cancer. *Cancer* 2006, 107 (7):1520-1524.
32. Zhang M, Xie X, Lee AH, Binns CW, Holman CD: Body mass index in relation to ovarian cancer survival. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research*, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology 2005, 14 (5):1307-1310.
33. Kjaerbye-Thygesen A, Frederiksen K, Hogdall EV, Glud E, Christensen L, Hogdall CK, Blaakaer J, Kjaer SK: Smoking and overweight: negative prognostic factors in stage III epithelial ovarian cancer. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research*, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology 2006, 15 (4):798-803.
34. Rodriguez C, Calle EE, Fakhrabadi-Shokoohi D, Jacobs EJ, Thun MJ: Body mass index, height, and the risk of ovarian cancer mortality in a prospective cohort of postmenopausal women. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research*, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology 2002, 11 (9):822-828.
35. Munstedt K, von Georgi R, Franke FE: Effect of obesity on survival in epithelial ovarian cancer. *Cancer* 2007, 109 (4):811-812; author reply 812.
36. Bae HS, Kim HJ, Hong JH, Lee JK, Lee NW, Song JY: Obesity and epithelial ovarian cancer survival: a systematic review and meta-analysis. *Journal of ovarian research* 2014, 7:41.
37. Previs RA, Kilgore J, Craven R, Broadwater G, Bean S, Wobker S, DiFurio M, Bae-Jump V, Gehrig PA, Secord AA: Obesity is associated with worse overall survival in women with low-grade papillary serous epithelial ovarian cancer. *International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society* 2014, 24 (4):670-675.
38. Yang HS, Yoon C, Myung SK, Park SM: Effect of obesity on survival of women with epithelial ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society* 2011, 21 (9):1525-1532.
39. Li AJ, Elmore RG, Pavelka JC, Karlan BY: Hyperandrogenism, mediated by obesity and receptor polymorphisms, promotes aggressive epithelial ovarian cancer biology. *Gynecologic oncology* 2007, 107 (3):420-423.
40. Diaz ES, Karlan BY, Li AJ: Obesity-associated adipokines correlate with survival in epithelial ovarian cancer. *Gynecologic oncology* 2013, 129 (2):353-357.
41. Bokhman JV: Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecologic oncology* 1983, 15 (1):10-17.
42. Friedenreich CM, Biel RK, Lau DC, Csizmadia I, Courneya KS, Magliocco AM, Yasui Y, Cook LS: Case-control study of the metabolic syndrome and metabolic risk factors for endometrial cancer. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research*, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology 2011, 20 (11):2384-2395.
43. Yin XH, Jia HY, Xue XR, Yang SZ, Wang ZQ: Clinical analysis of endometrial cancer patients with obesity, diabetes, and hypertension. *International journal of clinical and experimental medicine* 2014, 7 (3):736-743.
44. Lindemann K, Vatten LJ, Ellstrom-Eng M, Eskild A: Body mass, diabetes and smoking, and endometrial cancer risk: a follow-up study. *British journal of cancer* 2008, 98 (9):1582-1585.
45. Bjorge T, Engeland A, Tretli S, Weiderpass E: Body size in relation to cancer of the uterine corpus in 1 million Norwegian women. *International journal of cancer Journal international du cancer* 2007, 120 (2):378-383.
46. Fader AN, Arriba LN, Frasure HE, von Gruenigen VE: Endometrial cancer and obesity: epidemiology, biomarkers, prevention and survivorship. *Gynecologic oncology* 2009, 114 (1):121-127.
47. Arem H, Park Y, Peller C, Ballard-Barbash R, Irwin ML, Hollenbeck A, Gierach GL, Brinton LA, Pfeiffer RM, Matthews CE: Prediagnosis body mass index, physical activity, and mortality in endometrial cancer patients. *Journal of the National Cancer Institute* 2013, 105 (5):342-349.

48. Dursun P, Erkanli S, Guzel AB, Gultekin M, Tarhan NC, Altundag O, Demirkiran F, Bese T, Yildirim Y, Bozdog G et al: A Turkish Gynecologic Oncology Group study of fertility-sparing treatment for early-stage endometrial cancer. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics* 2012, 119 (3):270-273.
49. 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. *The Proceedings of the Nutrition Society* 2008, 67 (3):253-256.
50. Renehan AG, Soerjomataram I, Tyson M, Egger M, Zwahlen M, Coebergh JW, Buchan I: Incident cancer burden attributable to excess body mass index in 30 European countries. *International journal of cancer Journal international du cancer* 2010, 126 (3):692-702.
51. Trentham-Dietz A, Nichols HB, Hampton JM, Newcomb PA: Weight change and risk of endometrial cancer. *International journal of epidemiology* 2006, 35 (1):151-158.
52. Yang TY, Cairns BJ, Allen N, Sweetland S, Reeves GK, Beral V, Million Women S: Postmenopausal endometrial cancer risk and body size in early life and middle age: prospective cohort study. *British journal of cancer* 2012, 107 (1):169-175.
53. Everett E, Tamimi H, Greer B, Swisher E, Paley P, Mandel L, Goff B: The effect of body mass index on clinical/pathologic features, surgical morbidity, and outcome in patients with endometrial cancer. *Gynecologic oncology* 2003, 90 (1):150-157.
54. Santoso JT, Barton G, Riedley-Malone S, Wan JY: Obesity and perioperative outcomes in endometrial cancer surgery. *Archives of gynecology and obstetrics* 2012, 285 (4):1139-1144.
55. Pavelka JC, Ben-Shachar I, Fowler JM, Ramirez NC, Copeland LJ, Eaton LA, Manolitsas TP, Cohn DE: Morbid obesity and endometrial cancer: surgical, clinical, and pathologic outcomes in surgically managed patients. *Gynecologic oncology* 2004, 95 (3):588-592.
56. Foley K, Lee RB: Surgical complications of obese patients with endometrial carcinoma. *Gynecologic oncology* 1990, 39 (2):171-174.
57. Eisenhauer EL, Wypych KA, Mehrara BJ, Lawson C, Chi DS, Barakat RR, Abu-Rustum NR: Comparing surgical outcomes in obese women undergoing laparotomy, laparoscopy, or laparotomy with panniculectomy for the staging of uterine malignancy. *Annals of surgical oncology* 2007, 14 (8):2384-2391.
58. Cardenas-Goicoechea J, Adams S, Bhat SB, Randall TC: Surgical outcomes of robotic-assisted surgical staging for endometrial cancer are equivalent to traditional laparoscopic staging at a minimally invasive surgical center. *Gynecologic oncology* 2010, 117 (2):224-228.
59. Webb PM: Obesity and gynecologic cancer etiology and survival. *American Society of Clinical Oncology educational book / ASCO American Society of Clinical Oncology Meeting* 2013.
60. Munstedt K, Wagner M, Kullmer U, Hackethal A, Franke FE: Influence of body mass index on prognosis in gynecological malignancies. *Cancer causes & control : CCC* 2008, 19 (9):909-916.
61. Temkin SM, Pezzullo JC, Hellmann M, Lee YC, Abulafia O: Is body mass index an independent risk factor of survival among patients with endometrial cancer? *American journal of clinical oncology* 2007, 30 (1):8-14.
62. Arem H, Chlebowski R, Stefanick ML, Anderson G, Wactawski-Wende J, Sims S, Gunter MJ, Irwin ML: Body mass index, physical activity, and survival after endometrial cancer diagnosis: results from the Women's Health Initiative. *Gynecologic oncology* 2013, 128 (2):181-186.
63. Anuja Jhingran AHR, Michael V. Seiden, Linda R. Duska, Anne Kathryn Goodman, Susanna I. Lee, Subba R. Digumarthy, Arlan F. Fuller Jr.: *Cancers of the Cervix, Vulva, and Vagina*. In: *Abeloff's Clinical Oncology*. Fifth edn. Edited by John E. Niederhuber JOA, James H. Doroshow, Michael B. Kastan, and Joel E. Tepper. Philadelphia: Saunders; 2014.
64. Lacey JV, Jr., Swanson CA, Brinton LA, Altekruse SE, Barnes WA, Gravitt PE, Greenberg MD, Hadjimichael OC, McGowan L, Mortel R et al: Obesity as a potential risk factor for adenocarcinomas and squamous cell carcinomas of the uterine cervix. *Cancer* 2003, 98 (4):814-821.
65. Bray F, Carstensen B, Moller H, Zappa M, Zakelj MP, Lawrence G, Hakama M, Weiderpass E: Incidence trends of adenocarcinoma of the cervix in 13 European countries. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2005, 14 (9):2191-2199.
66. Smith JS, Green J, Berrington de Gonzalez A, Appleby P, Peto J, Plummer M, Franceschi S, Beral V: Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet* 2003, 361 (9364):1159-1167.
67. Green J, Berrington de Gonzalez A, Sweetland S, Beral V, Chilvers C, Crossley B, Deacon J, Hermon C, Jha P, Mant D et al: Risk factors for adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix in women aged 20-44 years: the UK National Case-Control Study of Cervical Cancer. *British journal of cancer* 2003, 89 (11):2078-2086.
68. Lacey JV, Jr., Brinton LA, Barnes WA, Gravitt PE, Greenberg MD, Hadjimichael OC, McGowan L, Mortel R, Schwartz PE, Kurman RJ et al: Use of hormone replacement therapy and adenocarcinomas and squamous cell carcinomas of the uterine cervix. *Gynecologic oncology* 2000, 77 (1):149-154.
69. Ursin G, Pike MC, Preston-Martin S, d'Ablaing G, 3rd, Peters RK: Sexual, reproductive, and other risk factors for adenocarcinoma of the cervix: results from a population-based case-control study (California, United States). *Cancer causes & control : CCC* 1996, 7 (3):391-401.
70. Brinton LA, Tashima KT, Lehman HF, Levine RS, Mallin K, Savitz DA, Stolley PD, Fraumeni JF, Jr.: Epidemiology of cervical cancer by cell type. *Cancer research* 1987, 47 (6):1706-1711.
71. Parazzini F, La Vecchia C, Negri E, Fasoli M, Cecchetti G: Risk factors for adenocarcinoma of the cervix: a case-control study. *British journal of cancer* 1988, 57 (2):201-204.
72. Screening for squamous cervical cancer: duration of low risk after negative results of cervical cytology and its

- implication for screening policies. IARC Working Group on evaluation of cervical cancer screening programmes. *British medical journal* 1986, 293 (6548):659-664.
73. Ostbye T, Taylor DH, Jr., Yancy WS, Jr., Krause KM: Associations between obesity and receipt of screening mammography, Papanicolaou tests, and influenza vaccination: results from the Health and Retirement Study (HRS) and the Asset and Health Dynamics Among the Oldest Old (AHEAD) Study. *American journal of public health* 2005, 95 (9):1623-1630.
 74. Fontaine KR, Heo M, Allison DB: Body weight and cancer screening among women. *Journal of women's health & gender-based medicine* 2001, 10 (5):463-470.
 75. Maruthur NM, Bolen SD, Brancati FL, Clark JM: The association of obesity and cervical cancer screening: a systematic review and meta-analysis. *Obesity* 2009, 17 (2):375-381.
 76. Lubitz RM, Litzelman DK, Dittus RS, Tierney WM: Is obesity a barrier to physician screening for cervical cancer? *The American journal of medicine* 1995, 98 (5):491-496.
 77. Soisson AP, Soper JT, Berchuck A, Dodge R, Clarke-Pearson D: Radical hysterectomy in obese women. *Obstetrics and gynecology* 1992, 80 (6):940-943.
 78. Levrant SG, Fruchter RG, Maiman M: Radical hysterectomy for cervical cancer: morbidity and survival in relation to weight and age. *Gynecologic oncology* 1992, 45 (3):317-322.
 79. Cohn DE, Swisher EM, Herzog TJ, Rader JS, Mutch DG: Radical hysterectomy for cervical cancer in obese women. *Obstetrics and gynecology* 2000, 96 (5 Pt 1):727-731.
 80. Frumovitz M, Sun CC, Jhingran A, Schmeler KM, Dos Reis R, Milam MR, Soliman PT, Taylor K, Ramirez PT: Radical hysterectomy in obese and morbidly obese women with cervical cancer. *Obstetrics and gynecology* 2008, 112 (4):899-905.
 81. Landoni F, Maneo A, Colombo A, Placa F, Milani R, Perego P, Favini G, Ferri L, Mangioni C: Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet* 1997, 350 (9077):535-540.
 82. Ampil FL, Lojun SL: Radiotherapy for cancer of the cervix in morbidly obese women: preliminary results. *European journal of gynaecological oncology* 2000, 21 (3):262-263.
 83. Finan MA, Hoffman MS, Chambers R, Fiorica JV, DeCesare S, Kline RC, Roberts WS, Cavanagh D: Body mass predicts the survival of patients with new International Federation of Gynecology and Obstetrics Stage IB1 and IB2 cervical carcinoma treated with radical hysterectomy. *Cancer* 1998, 83 (1):98-102.
 84. Kizer NT, Thaker PH, Gao F, Zigelboim I, Powell MA, Rader JS, Mutch DG, Grigsby PW: The effects of body mass index on complications and survival outcomes in patients with cervical carcinoma undergoing curative chemoradiation therapy. *Cancer* 2011, 117 (5):948-956.
 85. Chen RJ, Chang DY, Yen ML, Lee EF, Huang SC, Chow SN, Hsieh CY: Prognostic factors of primary adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecologic oncology* 1998, 69 (2):157-164.
 86. Hopkins MP, Morley GW: Prognostic factors in advanced stage squamous cell cancer of the cervix. *Cancer* 1993, 72 (8):2389-2393.
 87. Kapp KS, Stuecklschweiger GF, Kapp DS, Poschauko J, Pickel H, Hackl A: Carcinoma of the cervix: analysis of complications after primary external beam radiation and Ir-192 HDR brachytherapy. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 1997, 42 (2):143-153.
 88. Siegel R, Naishadham D, Jemal A: *Cancer statistics, 2013*. CA: a cancer journal for clinicians 2013, 63 (1):11-30.
 89. Newcomb PA, Weiss NS, Daling JR: Incidence of vulvar carcinoma in relation to menstrual, reproductive, and medical factors. *Journal of the National Cancer Institute* 1984, 73 (2):391-396.
 90. Parazzini F, La Vecchia C, Garsia S, Negri E, Sideri M, Rognoni MT, Origoni M: Determinants of invasive vulvar cancer risk: an Italian case-control study. *Gynecologic oncology* 1993, 48 (1):50-55.
 91. Ciszko B, Pochwalowski M, St Gabrys M: (Risk factors and clinical characteristic patients with vulvar cancer). *Ginekologia polska* 2006, 77 (12):914-921.
 92. Ansink AC, Heintz AP: Epidemiology and etiology of squamous cell carcinoma of the vulva. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 1993, 48 (2):111-115.
 93. Piekos K, Skret A, Janeczko J, Fabisiak W, Stasienko J, Kluza R: (Wound healing after vulvar surgery). *Przegląd lekarski* 1999, 56 (1):104-107.
 94. Kirschner CV, Jordan EL, De Geest K, Wilbanks GD: Smoking, obesity, and survival in squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecologic oncology* 1995, 56 (1):79-84.
 95. Kouvaris J, Kouloulis V, Loghis C, Sykiotis C, Balafouta M, Vlahos L: Prognostic factors for survival in invasive squamous cell vulvar carcinoma: a univariate analysis. *Gynecologic and obstetric investigation* 2001, 51 (4):262-265.
 96. Kouvaris JR, Kouloulis VE, Loghis CD, Balafouta EJ, Miliadou AC, Vlahos LJ: Minor prognostic factors in squamous cell vulvar carcinoma. *European journal of gynaecological oncology* 2001, 22 (4):305-308.
 97. Ravdin PM, Cronin KA, Howlander N, Berg CD, Chlebowski RT, Feuer EJ, Edwards BK, Berry DA: The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *The New England journal of medicine* 2007, 356 (16):1670-1674.
 98. Chen WY, Rosner B, Hankinson SE, Colditz GA, Willett WC: Moderate alcohol consumption during adult life, drinking patterns, and breast cancer risk. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2011, 306 (17):1884-1890.
 99. Chlebowski RT, Blackburn GL, Thomson CA, Nixon DW, Shapiro A, Hoy MK, Goodman MT, Giuliano AE, Karanja N, McAndrew P et al: Dietary fat reduction and breast cancer outcome: interim efficacy results from the Women's Intervention Nutrition Study. *Journal of the National Cancer Institute* 2006, 98 (24):1767-1776.
 100. Linos E, Willett WC: Diet and breast cancer risk reduction. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN* 2007, 5 (8):711-718.

101. Key TJ: Fruit and vegetables and cancer risk. *British journal of cancer* 2011, 104 (1):6-11.
102. Hvidtfeldt UA, Gunter MJ, Lange T, Chlebowski RT, Lane D, Farhat GN, Freiberg MS, Keiding N, Lee JS, Prentice R et al: Quantifying mediating effects of endogenous estrogen and insulin in the relation between obesity, alcohol consumption, and breast cancer. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2012, 21 (7):1203-1212.
103. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1997, 350 (9084):1047-1059.
104. Carmichael AR: Obesity and prognosis of breast cancer. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity* 2006, 7 (4):333-340.
105. Maruthur NM, Bolen S, Brancati FL, Clark JM: Obesity and mammography: a systematic review and meta-analysis. *Journal of general internal medicine* 2009, 24 (5):665-677.
106. Pierobon M, Frankenfeld CL: Obesity as a risk factor for triple-negative breast cancers: a systematic review and meta-analysis. *Breast cancer research and treatment* 2013, 137 (1):307-314.
107. Cheraghi Z, Poorolajal J, Hashem T, Esmailnasab N, Dosti Irani A: Effect of body mass index on breast cancer during premenopausal and postmenopausal periods: a meta-analysis. *PloS one* 2012, 7 (12):e51446.
108. 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 (9612):569-578.
109. Simpson ER, Brown KA: Minireview: Obesity and breast cancer: a tale of inflammation and dysregulated metabolism. *Molecular endocrinology* 2013, 27 (5):715-725.
110. Suzuki R, Orsini N, Saji S, Key TJ, Wolk A: Body weight and incidence of breast cancer defined by estrogen and progesterone receptor status--a meta-analysis. *International journal of cancer Journal international du cancer* 2009, 124 (3):698-712.
111. Vrieling A, Buck K, Kaaks R, Chang-Claude J: Adult weight gain in relation to breast cancer risk by estrogen and progesterone receptor status: a meta-analysis. *Breast cancer research and treatment* 2010, 123 (3):641-649.
112. Althuis MD, Fergenbaum JH, Garcia-Closas M, Brinton LA, Madigan MP, Sherman ME: Etiology of hormone receptor-defined breast cancer: a systematic review of the literature. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2004, 13 (10):1558-1568.
113. Phipps AI, Chlebowski RT, Prentice R, McTiernan A, Stefanick ML, Wactawski-Wende J, Kuller LH, Adams-Campbell LL, Lane D, Vitolins M et al: Body size, physical activity, and risk of triple-negative and estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2011, 20 (3):454-463.
114. Suzuki S, Kojima M, Tokudome S, Mori M, Sakauchi F, Wakai K, Fujino Y, Lin Y, Kikuchi S, Tamakoshi K et al: Obesity/weight gain and breast cancer risk: findings from the Japan collaborative cohort study for the evaluation of cancer risk. *Journal of epidemiology / Japan Epidemiological Association* 2013, 23 (2):139-145.
115. Stark A, Stahl MS, Kirchner HL, Krum S, Prichard J, Evans J: Body mass index at the time of diagnosis and the risk of advanced stages and poorly differentiated cancers of the breast: findings from a case-series study. *International journal of obesity* 2010, 34 (9):1381-1386.
116. Panagopoulou P, Gogas H, Dessypris N, Maniadakis N, Fountzilas G, Petridou ET: Survival from breast cancer in relation to access to tertiary healthcare, body mass index, tumor characteristics and treatment: a Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) study. *European journal of epidemiology* 2012, 27 (11):857-866.
117. Sparano JA, Wang M, Zhao F, Stearns V, Martino S, Ligibel JA, Perez EA, Saphner T, Wolff AC, Sledge GW, Jr. et al: Obesity at diagnosis is associated with inferior outcomes in hormone receptor-positive operable breast cancer. *Cancer* 2012, 118 (23):5937-5946.
118. Niraula S, Ocana A, Ennis M, Goodwin PJ: Body size and breast cancer prognosis in relation to hormone receptor and menopausal status: a meta-analysis. *Breast cancer research and treatment* 2012, 134 (2):769-781.
119. Protani M, Coory M, Martin JH: Effect of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Breast cancer research and treatment* 2010, 123 (3):627-635.
120. Ewertz M, Jensen MB, Gunnarsdottir KA, Hojris I, Jakobsen EH, Nielsen D, Stenbygaard LE, Tange UB, Cold S: Effect of obesity on prognosis after early-stage breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2011, 29 (1):25-31.
121. Kamineni A, Anderson ML, White E, Taplin SH, Porter P, Ballard-Barbash R, Malone K, Buist DS: Body mass index, tumor characteristics, and prognosis following diagnosis of early-stage breast cancer in a mammographically screened population. *Cancer causes & control : CCC* 2013, 24 (2):305-312.
122. Caan BJ, Kwan ML, Shu XO, Pierce JP, Patterson RE, Nechuta SJ, Poole EM, Kroenke CH, Weltzien EK, Flatt SW et al: Weight change and survival after breast cancer in the after breast cancer pooling project. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2012, 21 (8):1260-1271.
123. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Roddam A, Dorgan JE, Longcope C, Stanczyk FZ, Stephenson HE, Jr., Falk RT, Miller R et al: Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. *Journal of the National Cancer Institute* 2003, 95 (16):1218-1226.

124. Li CI, Malone KE, Daling JR: Interactions between body mass index and hormone therapy and postmenopausal breast cancer risk (United States). *Cancer causes & control* : CCC 2006, 17 (5):695-703.
125. Endogenous H, Breast Cancer Collaborative G, Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Roddam AW: Insulin-like growth factor 1 (IGF1), IGF binding protein 3 (IGFBP3), and breast cancer risk: pooled individual data analysis of 17 prospective studies. *The lancet oncology* 2010, 11 (6):530-542.
126. Gunter MJ, Hoover DR, Yu H, Wassertheil-Smoller S, Rohan TE, Manson JE, Li J, Ho GY, Xue X, Anderson GL et al: Insulin, insulin-like growth factor-I, and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Journal of the National Cancer Institute* 2009, 101 (1):48-60.
127. Tworoger SS, Eliassen AH, Kelesidis T, Colditz GA, Willett WC, Mantzoros CS, Hankinson SE: Plasma adiponectin concentrations and risk of incident breast cancer. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2007, 92 (4):1510-1516.
128. Lorincz AM, Sukumar S: Molecular links between obesity and breast cancer. *Endocrine-related cancer* 2006, 13 (2):279-292.
129. Tait S, Pacheco JM, Gao F, Bumb C, Ellis MJ, Ma CX: Body mass index, diabetes, and triple-negative breast cancer prognosis. *Breast cancer research and treatment* 2014, 146 (1):189-197.
130. Cohen SS, Palmieri RT, Nyante SJ, Koralek DO, Kim S, Bradshaw P, Olshan AF: Obesity and screening for breast, cervical, and colorectal cancer in women: a review. *Cancer* 2008, 112 (9):1892-1904.
131. Bellows CF, Zhang Y, Simmons PJ, Khalsa AS, Kolonin MG: Influence of BMI on level of circulating progenitor cells. *Obesity* 2011, 19 (8):1722-1726.
132. Cesari F, Sofi F, Gori AM, Corsani I, Capalbo A, Caporale R, Abbate R, Gensini GF, Casini A: Physical activity and circulating endothelial progenitor cells: an intervention study. *European journal of clinical investigation* 2012, 42 (9):927-932.