

Adipositas und Krebskrankheiten

Hans-Jörg Senn^a, Barbara Bolliger^a, Gregor Fürstenberger^b, Agnes Glaus^a, Rudolf Morant^{a, c}, Florian Otto^a

^a Tumor- und Brustzentrum ZeTuP, St. Gallen, und St. Gallen Oncology Conferences

^b Tumorzentrum ZeTuP, Chur

^c Tumorzentrum ZeTuP, Rapperswil/Jona

Quintessenz

- Adipositas und Bewegungsmangel sind nach epidemiologischen Erhebungen für mindestens 20% aller Fälle menschlicher Krebskrankheiten mitverantwortlich.
- Eine signifikante, andauernde Gewichtsreduktion senkt das Krebsrisiko deutlich: für das Kolonkarzinom bei beiden Geschlechtern, und für das Mammakarzinom bei Frauen in der Postmenopause.
- Vieles spricht dafür, dass eine aktive Gewichtsreduktion nach durchgemachter, erfolgreich behandelter Krebskrankheit bei verschiedenen Organtumoren die Rückfallquote senkt.
- Koordinierte Schritte zur verstärkten Publikumsaufklärung und wirksame primäre Krebsprävention sind angesichts sonst unweigerlich massiv und langfristig ansteigender zukünftiger Krankheitskosten dringend angezeigt.

Zusammenfassung

Fehlernährung, Übergewicht und Bewegungsmangel dürften gemäss realistischer epidemiologischer Schätzungen für mehr als 20% aller menschlicher Krebskrankheiten verantwortlich sein. Dies betrifft aufgrund der bisherigen Forschungsergebnisse und Datenlage vor allem folgende bösartige Tumorkrankheiten: Ösophagus-, Schilddrüsen-, Kolon-, Gallenblasen-, Leber-, Rektum-, Prostatakarzinome, maligne Lymphome und das Multiple Myelom bei Männern sowie vor allem postmenopausale Mamma- und Endometriumkarzinome bei Frauen. Gewichtige Daten sprechen dafür, dass eine signifikante und über Jahre andauernde Gewichtsreduktion das Krebsrisiko deutlich senkt, vor allem für das Kolonkarzinom bei beiden Geschlechtern und für das Mammakarzinom bei Frauen in der Postmenopause. Die gegenwärtige Datenlage bezüglich des negativen Einflusses des Übergewichts ist eindeutiger für die primäre Prävention (Verhinderung der Krebsentstehung) als für die tertiäre Prävention (Verhütung des Wiederauftretens der Tumorkrankheiten nach erfolgreich behandelter Ersterkrankung). Da die westliche Gesellschaft in Europa und Nordamerika einerseits immer älter wird und andererseits das Adipositasproblem immer noch zunimmt, ist zu befürchten, dass dadurch auch die medizinischen und sozio-ökonomischen Folgeprobleme im onkologischen Behandlungsbereich – und damit auch die Folgekosten für die öffentliche Hand und die privaten Haushalte – weiter drastisch zunehmen werden. Vermehrte und koordinierte Schritte zur effizienteren Auf-

klärung der Bevölkerung sowie wirksamere primäre Krebsprävention auf breiter Basis drängen sich auf – auch gegen zu erwartende Widerstände unserer heutigen Wohlstands- und Genussgesellschaft.

Einleitung

Jahrzehntelang haben sich gesundheits- und sozialpolitisch weltweit tätige Institutionen wie die UNO, die UNESCO und die WHO vorwiegend der Bekämpfung ansteckender Krankheiten wie der Tuberkulose, Malaria u.a. in den Entwicklungsländern und während der letzten 15–20 Jahre der AIDS-Epidemie auf globaler Ebene zugewandt. Erst im Laufe der letzten 2 bis 3 Jahre haben die UNO in New York, die WHO und die UICC in Genf und danach Anfang 2010 auch die EU in Brüssel und mehrere europäische Fachgesellschaften wie z.B. die *European Society of Cardiology* (ESC) und *European Society for Medical Oncology* (ESMO) erkannt, dass mit den drastisch ansteigenden Folgekosten der weltweit zunehmenden *Chronic Non-Communicable Diseases* (CNCND) eine grosse sozio-ökonomische Belastung und Bedrohung zu erwarten ist, wenn dieser folgenschweren Entwicklung nicht rechtzeitig und wirksam begegnet wird [1, 2]. Unter den CNCNDs werden international vorwiegend die grossen Krankheitsgruppen der chronischen Herz-Kreislauf-Leiden, des Diabetes mellitus und seiner Folgezustände, der vielfältigen Krebskrankheiten, der chronischen Lungen-, Leber- und Nierenkrankheiten sowie deren internationale bzw. kontinentale, krankheitsorientierte Fachgesellschaften zusammengefasst. Allen diesen Krankheitsgruppen und deren langfristigen, durch hohe Behandlungskosten sowie vorzeitige Mortalität und soziale Verluste gekennzeichneten Folgezustände liegen im Prinzip, wenn auch mit unterschiedlicher Wertigkeit, folgende vier wichtigen, vorwiegend wohlstandsbedingten Ursachenfelder zugrunde: Fehlbzw. Überernährung/Adipositas, Bewegungsmangel, Nikotin- und Alkoholabusus. Darunter nimmt der Themenkreis Überernährung/Adipositas eine besonders bedrohliche und immer noch zunehmende Rolle ein, vor allem in der westlichen Welt mit ihrer affluente Wohlstands- und Genussgesellschaft, zunehmend aber auch in Asien [3].

Adipositas und Krebs: das Ausmass

Das Ausmass der «Adipositasepidemie» – vor allem in Nordamerika und in Europa – und deren gesundheit-



Hans-Jörg Senn

Partially funded (working time of 1st author) by the charitable Foundation "St. Gallen Oncology Conferences" (SONK), supervised by the Dept. of Interiors of the Canton of St. Gallen.

liche, medizinische und ökonomische Folgezustände werden vielerorts immer noch unterschätzt beziehungsweise gesellschaftlich und politisch – weil bei der Bevölkerung wenig beliebt – gerne aktiv verdrängt. Dies betrifft sowohl den kardiovaskulären, noch mehr aber den öffentlich viel weniger bekannten onkologischen Folgebereich. Seit längerem schon wird epidemiologisch geschätzt, dass über 20% der Tumorkrankheiten bei Frauen und ca. 15% derjenigen bei Männern durch Übergewicht und Bewegungsmangel entstehen

Das Ausmass der Adipositas-epidemie wird gerne aktiv verdrängt

[4, 5]. In den letzten 25 bis 30 Jahren hat das mittlere Körpergewicht der amerikanischen Bevölkerung und damit die Prävalenz der signifikanten Adipositas von 15% (1980) auf heute über 35% zugenommen. Amerikanische Epidemiologen halten dafür, dass die gesundheitlichen und ökonomischen Folgen der weit verbreiteten und immer noch zunehmenden Adipositas in der US-Bevölkerung heute schon die Folgekosten des Rauchens übertreffen [6]. Westeuropa hinkt da noch etwas hintennach, in den letzten 10 bis 15 Jahren jedoch mit deutlich steigender Tendenz, vor allem in Deutschland, in den Niederlanden und in der Schweiz. Eine eingehende Studie des IARC in Lyon/F (*International Agency for Research on Cancer*) kommt zum Schluss, dass um die 39% der Endometrium-Karzinomfälle, 37% der Ösophagus-, 25% der Nieren-, 11% der Kolon- und 10% der Brustkrebsinzidenz auf längerfristig andauernde Adipositas zurückzuführen sind [7]. Dies deckt sich weitgehend mit entsprechenden epidemiologischen Schätzungen aus den USA [5] und Europa [8].

Adipositas und Krebs: Mechanismen der Zusammenhänge

Die Mechanismen, über welche eine langfristige erhebliche Adipositas zur Zunahme bestimmter Krebskrankheiten führt, sind im Detail nicht alle bekannt. Immerhin bestehen ernstzunehmende Hinweise und Hypothesen für einzelne Tumorarten, v.a. in Bezug auf die Zunahme der Mammakarzinominzidenz bei übergewichtigen Frauen in der Postmenopause. Viele dieser adipösen Frauen haben deutlich erhöhte Serum-Östradiolspiegel, was als anerkannter Risikofaktor für das vermehrte Auftreten von Brustkrebs in diesem Lebensalter gilt [9]. Für diese These spricht auch der Umstand, dass sich die Mammakarzinom-Inzidenz in neueren chemopräventiven Studien in den USA und in Europa mittels jahrelanger Antiöstrogen-Medikation um 35–50% senken lässt [10, 11]. Ähnlich interessante Daten liegen auch aus dem Bereich der Ernährung vor: Eine anhaltende Senkung des Körpergewichts um mehr als 10 kg führte bei adipösen Frauen zu einer deutlichen Abnahme der Brustkrebsinzidenz [12]. Diese Inzidenzsenkung scheint durch den Mechanismus der Östradiolspiegel-Senkung im Serum als Folge einer deutlichen, anhaltenden Gewichtsreduktion bedingt zu sein [13]. Die beobachtete Senkung der Kolonkarzinomrate (vorwiegend bei Männern) scheint indessen über einen an-

deren Mechanismus zu laufen, nämlich den Insulin-stoffwechsel bzw. den Zusammenhang zwischen einem erhöhten Glukosespiegel und dem vermehrten Auftreten dieses Tumors, was auch tierexperimentell nachgewiesen wurde [14]. Hyperinsulinismus scheint dabei eine grosse Rolle zu spielen. Von besonderem Interesse ist auch die deutliche Zunahme der Adenokarzinome des Ösophagus während der letzten 20–25 Jahre. Parallel zur globalen Adipositasepidemie hat in den letzten 20 Jahren bei der Histologie der Speiseröhrenkarzinome eine graduelle Verschiebung von den früher dominierenden Plattenepithel- zu den heute vorherrschenden Adenokarzinomen stattgefunden. Man nimmt an, dass dies verbunden ist mit einem zunehmenden Prozentsatz von Patienten mit langwierigem gastro-ösophagealem Reflux – einem bekannten Verursacher von Ösophaguskarzinomen im distalen Bereich der Speiseröhre [15]. Zunehmende Refluxprobleme wurden wiederum in mehreren grossen epidemiologischen Prospektivstudien bei steigendem Körpergewicht (BMI) beobachtet, so z.B. in der grossangelegten *Nurses' Health Study* in den USA [16].

Neben den oben genannten sicheren und potentiellen hormonalen sowie mechanischen Erklärungen für das vermehrte Auftreten maligner Tumoren bei andauernder Adipositas kommen auch biochemische Mechanismen wie z.B. die vermehrte Produktion und Ausschüttung von Entzündungssubstanzen (z.B. CRP und Zytokine) als ursächliche Faktoren in Frage. Eine eingehende Abhandlung dieser potentiellen und teilweise komplexen metabolischen Zusammenhänge findet sich bei Roberts et al. [13].

Die Vielfalt der inkriminierten pathogenetischen Mechanismen im Zusammenhang zwischen Adipositas und Krebskrankheiten ist auf den ersten Blick etwas verwirrend, angesichts der topographischen und histopathologischen Vielfalt der vielen menschlichen Tumorkrankheiten unterschiedlicher Organe jedoch nicht überraschend.

Gewichtsabnahme und Krebsrisikosenkung

Trotz dieser oben dargelegten, bekannten und vermuteten folgenschweren Zusammenhänge zwischen Adipositas und Krebshäufigkeit bzw. Krebs-Überlebensprognose stehen derzeit nur relativ wenige klinisch stichhaltige prospektive Studiendaten über den Einfluss einer namhaften Gewichtszunahme bzw. Gewichtsverminderung auf das Krebsrisiko zur Verfügung. Eine fundierte Zusammenstellung findet sich bei Wolin et al. [17]. Besonders dürftig ist die Datenlage in Bezug auf den Einfluss einer längerfristigen deutlichen Gewichtsabnahme auf die Entwicklung der Krebsinzidenz – ganz einfach aus der leidigen Erfahrung heraus, dass eine anhaltende Gewichtsabnahme in der Praxis jeweils nur einem kleinen Teil der adipösen Probanden bzw. Probandinnen gelingt. In einer umfassenden Kohortenstudie der *International Agency for Research on Cancer* (IARC) in Lyon wurde – bei allerdings begrenzter Evidenz – ein Zusammenhang zwischen Veränderungen des Körpergewichts und der Kolonkarzinominzidenz

festgestellt [7]. Probanden, welche im Erwachsenenalter ab 20 Jahren deutlich und langfristig an Gewicht zulegten, wiesen in einer grossen kanadischen *Case-Control*-Studie 60% mehr Kolonkarzinome auf als ihre Kollegen ohne eine solche Gewichtszunahme in derselben Zeitspanne [18]. Interessant sind auch die Daten einer Studie aus Österreich: In einer grossen Kohortenstudie bei 65 000 erwachsenen Männern konnte gezeigt werden, dass sich die Kolonkarzinomrate bei derjenigen Gruppe mit der Zeit signifikant senken liess, welche über längere Zeit aktiv und deutlich an Gewicht abnahm [19].

Weitere Unterstützung erhalten solche positiven Studien über den günstigen Einfluss einer deutlichen und anhaltenden Gewichtskorrektur nach unten durch die sich mehrenden Studien über die Auswirkungen der sog. bariatrischen Chirurgie (Bypass-Operationen) auf die postoperative Entwicklung der Krebsinzidenz. Amerikanische sowie schwedische Autoren publizierten entsprechende Daten grosser Kohortenstudien, welche im Lauf der Jahre eine zunehmende Senkung der nachfolgenden Krebsinzidenz zeigten. Dies insbesondere für diejenigen Tumorarten, welche ursächlich mit chronischer Adipositas vermehrt in Verbindung gebracht werden: Ösophagus-, Pankreas-, Gallenblasen-, Leber-, Kolon-, Rektum-, Nieren- sowie postmenopausale Mamma- und Uteruskorpus-Karzinome, nebst Non-Hodgkin-Lymphomen, Leukämien und Multiplem Myelom [20, 21]. Dass indessen operative Bypass-Massnahmen bei entsprechender Ernährungsdisziplin nicht unabdingbar sind, zeigen erfreulich positive Daten einer grösseren Studie aus den USA: Eine deutliche und über Jahre anhaltende alimentär induzierte Gewichtsreduktion von Frauen in der Postmenopause führte zu einer signifikanten Abnahme des nachfolgenden Risikos dieser Frauen, an Brustkrebs sowie weiteren malignen Tumoren zu erkranken [12].

Adipositas und Verlauf einer Krebskrankheit

In Bezug auf die Zusammenhänge zwischen Adipositas und prognostischem Verlauf einer Krebskrankheit ist die Datenlage dürftiger. Am meisten bearbeitet und bekannt ist die wohl unumstrittene Tatsache, dass übergewichtige postmenopausale Frauen bei gleicher pathologisch-anatomischer und biologischer Tumorausgangslage eine deutlich schlechtere Verlaufprognose und damit auch eine verminderte Überlebenszeit haben [22, 23]. Prognostisch besonders ungünstig ist dabei eine zusätzliche Gewichtszunahme nach der Brustkrebsdiagnose im weiteren Behandlungsverlauf, günstig dagegen der Einfluss einer anhaltenden Gewichtsreduktion und der vermehrten physischen Aktivität [24, 25].

Bei Männern mit behandeltem Prostatakarzinom bestehen ebenfalls deutliche prognostische Zusammenhänge mit dem Körpergewicht. Sie sind zwar nicht derart eindeutig und vielseitig belegt wie bei (postmenopausalen) Frauen und dem Mammakarzinom. Namhaftes Übergewicht bei Männern ist – wohl aus technisch-topographischen Gründen – ein deutlicher Risikofaktor für eine verspätete Prostatakarzinomdiagnose und möglicher-

weise dadurch mitbedingt wohl auch für fortgeschrittene, biologisch aggressivere Tumortypen und einen schlechteren Krankheitsverlauf [26]. Adipöse Prostatakarzinompatienten weisen allgemein auch eine höhere Rezidivrate nach Prostatektomie auf, wobei die Zusammenhänge derzeit noch ungenügend geklärt sind [27]. Wesentlich unklarer sind derzeit die therapeutisch-prognostischen Zusammenhänge mit dem erhöhten Körpergewicht bei Patientinnen und Patienten mit operiertem Kolonkarzinom. Die Studien bezüglich des Einflusses einer deutlichen Adipositas auf die Rezidivhäufigkeit und Überlebensprognose bei diesem häufigen Tumortyp beider Geschlechter widersprechen sich, wobei auch hier eine Tendenz zur negativen prognostischen Beeinflussung durch ein postoperativ andauerndes Übergewicht besteht. Oft wird zudem bei adipösen Tumorpatienten in der postoperativen adjuvanten Chemotherapie auch die Zytostatikadosierung reduziert, was die Sachlage kompliziert und die Prognosebeurteilung noch erschwert [28, 29]. Diese Situation gilt allerdings für sämtliche ähnlichen Therapiesituationen bei allen zytostatisch behandelbaren Tumorarten, sowohl in der postoperativ-adjuvanten Therapiephase zur Rezidivverminderung wie auch in späteren, palliativ intendierten Indikationen bei weiterer Krankheitsprogression: Adipöse Tumorpatienten werden aus Angst vor «vermehrten Komplikationen» mehrheitlich zytostatisch unterdosierte, was sich angesichts der schmalen therapeutischen Breite der meisten Zytostatika höchstwahrscheinlich ungünstig auf das therapeutische Resultat auswirkt. Dabei gibt es für diese teilweise emotional beeinflussten Dosisreduktionen – abgesehen von den oben genannten vorsorglichen Komplikationsängsten – auf metabolischer Grundlage keine genügende wissenschaftliche Evidenz [28, 30].

Eine Senkung des Körpergewichts um mehr als 10 kg führte bei adipösen Frauen zu einer Abnahme der Brustkrebsinzidenz

Adipositas, Gewichtskontrolle, physische Aktivität und Beratung

Mangel an körperlicher Bewegung, verbunden mit vermindertem Energieverbrauch und dadurch bedingt vermehrtem Körperfettansatz, führt unweigerlich zu einer chronischen Erhöhung der Körpermasse, d.h. zur zunehmenden Adipositas. Dies führt in zunehmendem Masse zu den bekannteren Folgeerscheinungen wie Zunahme kardiovaskulärer Krankheiten und Diabetes mellitus, aber wie oben erwähnt auch zu bestimmten Krebskrankheiten. Die Evidenz, diesen *Circulus vitiosus* durch veränderte Ernährungsgewohnheiten und aktive Gewichtskontrolle sowie vermehrte körperliche Aktivität zu durchbrechen, ist bezüglich wissenschaftlicher Datenlage überwältigend, die Akzeptanz in der praktischen Durchführung auf breiter Ebene in der Durchschnittsbevölkerung jedoch verheerend. Das *National Heart, Lung, and Blood Institute* der USA hat bereits vor zwölf Jahren aus einer umfassenden Auswertung von 86 randomi-

sierten, prospektiven klinisch-epidemiologischen Studien geschlossen, dass niederkalorische Diät und vermehrte körperliche Aktivität mit Evidenzlevel A zur Gewichtskontrolle und damit zur vermehrten Krankheits-Prophylaxe in Bezug auf die eingangs genannten grossen und vorzeitigen «Killer-Gruppen» zu empfehlen seien: Herz-Kreislauf-Leiden, Diabetes mellitus, chronische Lungen-, Leber-, Nieren- und Krebskrankheiten

Adipöse Tumorpatienten werden aus Angst vor «vermehrten Komplikationen» oft zytostatisch unterdosiert

aber auch durch die oft opportunistisch gesteuerte Gesundheitspolitik und auch durch Teile der medizinischen Profession wird sich unweigerlich in weiter ansteigenden Krankheitskosten und Soziallasten sowie dadurch induzierten Steuerbelastungen und Krankenkassenprämien auswirken. Darüber wird dann jeweils in der Presse als jährliches Absolutionsszenario ebenso uneinsichtig wie ineffektiv polemisiert. Nötig sind indessen vermehrte koordinierte Schritte zur Bevölkerungsaufklärung, professionellere und attraktivere Gesundheitsberatung in Arztpraxen und Spitälern, Presse und Medien sowie wirksamere (u.a. auch medikamentös-interventionelle) primäre Krebsprävention auf breiter Basis – auch gegen zu erwartende Widerstände von Seiten der heutigen Wohlstandsgesellschaft.

[31]. Das weltweit andauernde Unterschätzen bzw. Ignorieren dieser Empfehlungen durch breite, schon in jüngeren Jahren immer kaufkräftiger werdende Bevölkerungsschichten,

This is a literary teamwork of the senior medical-oncology and nursing-oncology partners of the Tumor and Breast Center ZeTuP (Center for Cancer Prevention, Early Diagnosis, Treatment and Rehabilitation) with main site in St. Gallen and medical-oncology practises in Chur and Rapperswil-Jona.

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Hans-Jörg Senn
Wissenschaftlicher Leiter
Tumor- und Brustzentrum ZeTuP
Rorschacherstrasse 150
CH-9006 St. Gallen
hansjoerg.senn@zetup.ch

Empfohlene Literatur

- Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer*. 2010;46:765–81.
- Renehan AG, Tyson M, Egger M, et al. Body-mass index and incidence of cancer: A systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008;371:569–78.
- Roberts DL, Dive C, Renehan AG. Biological mechanisms linking obesity and cancer risk: New perspectives. *Annu Rev Med*. 2010;61:301–16.
- Wolin KY, Carson K, Colditz G. Obesity and cancer. *The oncologist*. 2010;15:556–65.
- Rapp K, Klenk J, Ulmer H, et al. Weight change and cancer risk in a cohort of more than 65000 adults in Austria. *Ann Oncol*. 2008;19:641–8.

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.

CME www.smf-cme.ch

1. Welche der untenstehenden Krankheitsgruppen wird durch die WHO nicht zu den «chronic non-communicable diseases» gezählt?

- A Herz-Kreislauf-Krankheiten.
- B Chronische Lungenkrankheiten.
- C AIDS.
- D Krebskrankheiten.
- E Chronische Leber- und Nierenkrankheiten.

2. Bei welchen Tumorkrankheiten der Frau scheint eine signifikante, langdauernde Adipositas eine ursächliche Rolle zu spielen?

- A Akute Leukämien.
- B Maligne Lymphome.
- C Magenkarzinom.
- D Mammakarzinom.
- E Ovarialkarzinom.

Adipositas und Krebskrankheiten /

Obésité et cancers

Literatur (Online-Version) / Références (online version)

1. World Health Organization. 2008-2013 Action plan for the global strategy for the prevention and control of non-communicable diseases. WHO Publ. 2008.
2. Senn HJ, Schrijvers D: A lifestyle choice. EU Public Service Review. European Union, Brussels, Issue 20, Sept. 2010.
3. Senn HJ, Kerr D: Chronic non-communicable diseases, the European Chronic Disease Alliance – and Cancer. *Annals of Oncol* 2011; 22: 248-249.
4. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer* 2010; 46: 765-781.
5. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, et al. Overweight, obesity and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003; 348: 1625-1638.
6. Stewart ST, Cutler DM, Rosen AB. Forecasting the effects of obesity and smoking on U.S. life expectancy. *N Engl J Med* 2009; 361: 2252-2260.
7. International Agency for Research on Cancer (IARC). Weight control and physical activity, Lyon, International Agency for Research on Cancer, 2002; Vol. 6, 1-315.
8. Renehan AG, Tyson M, Egger M, et al. Body-mass index and incidence of cancer: A systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008; 371: 569-578.
9. Missmer SA, Eliassen AH, Barbieri RL, et al. Endogenous estrogen, androgen and progesterone concentrations and breast cancer risk among postmenopausal women. *J Nat Cancer Inst* 2004; 96: 1856-1865.
10. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham L, et al. Effects of tamoxifen and raloxifene on the risk of developing breast cancer and other disease outcome: the NSABP-study of tamoxifen and raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA* 2006; 295: 2727-2741.
11. Cuzick J, Powles T, Veronesi U, et al. Overview of the main outcomes in breast cancer prevention trials. *Lancet* 2003; 361: 296-300.
12. Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B, et al. Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. *JAMA* 2006; 296: 193-201.
13. Roberts DL, Dive C, Renehan AG. Biological mechanisms linking obesity and cancer risk: New perspectives. *Annu Rev Med* 2010; 61: 301-316.
14. Giovannucci E. Metabolic syndrome, hyperinsulinemia and colon cancer: A review. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: s836-s842.
15. Enzinger PC, Mayer RJ. Esophageal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 2241-2252
16. Jacobsen BC, Somers SC, Fuchs CS, et al. Body-mass index and symptoms of gastro-esophageal reflux in women. *N Engl J Med* 2006; 354: 2340-2348.

17. Wolin KY, Carson K, Colditz G. Obesity and cancer. *The oncologist* 2010; 15: 556-565
18. Campbell PT, Cottericho M, Dicks E, et al. Excess body weight and colorectal cancer risk in Canada: Associations in subgroups of clinically defined familial risk of cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 1735-1744.
19. Rapp K, Klenk J, Ulmer H, et al. Weight change and cancer risk in a cohort of more than 65'000 adults in Austria. *Ann Oncol* 2008; 19: 641-648.
20. Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in obese Swedish subjects. *N Engl J Med* 2007; 357: 741-752
21. McCawley GM, Ferriss JS, Geffel D, et al. Cancer in obese women: Potential preventive effect of bariatric surgery. *J Am Coll Surg* 2009; 208: 1093-1098.
22. Goodwin P, Boyd NF. Body size and breast cancer prognosis: A critical review of the evidence. *Breast Cancer Res Treat* 1990; 16: 205-214
23. Kroenke CH, Chen WY, Rosner N, et al. Weight, weight gain and survival after breast cancer diagnosis. *J Clin Onc* 2005; 23: 1370-1387.
24. Holmes MD, Chen WY, Feskanich D, et al. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *JAMA* 2005; 293: 2479-2486.
25. 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: 1776-1776.
26. Freedland SJ, Platz EA. Obesity and prostate cancer: Making sense out of apparently conflicting data. *Epidemiol Rev* 2007; 29: 88-97.
27. Stroup SP, Cullen J, Auge BK, et al. Effect of obesity on prostate-specific antigen recurrence after radiation therapy for localized prostate cancer as measured by the 2006 Radiation Therapy Oncology Group (RTOG-ASTRO). *Cancer* 2007; 110: 1003-1009.
28. Griggs JJ, Sorbero ME, Lyman GH. Undertreatment of obese women receiving breast cancer chemotherapy. *Arch Int Med* 2005; 165: 1267-1273.
29. Sinicrope FA, Foster NR, Sargent DJ, et al. Obesity is an independent prognostic variable in colon cancer survivors. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 1884-1893.
30. Mathijssen RH, de Jong FA, Loos WJ, et al. Flat-fixed dosing versus body surface area based dosing of anticancer drugs in adults: Does it make a difference? *The Oncologist* 2007; 12: 913-923.
31. National Institute of Health. Obesity Initiative Expert Panel. Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults – the evidence report. *Obes Res* 1998; 6 (suppl 2): 51s-209s.